

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева»

На правах рукописи



Павлов Павел Александрович

**СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ
С ПРИМЕНЕНИЕМ МИКРОФЛЮИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель
д.х.н., доцент
Ощепков Максим Сергеевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1. Энантиоселективный синтез в условиях микропотока	12
1.1.1.Преимущества микрофлюидных технологий в области асимметрического синтеза	12
1.1.2.Реакции синтеза в микрореакторе	14
1.1.3.Гидрирование	14
1.1.4. Окисление	22
1.1.5. Реакции образования С–С связи проводимые в микрореакторах.....	25
1.1.6. Хиральный органокатализ.....	33
1.1.7. Химико-ферментативные реакции	47
1.2. Фотохимические, электрохимические и другие реакции.....	52
1.3. Энантиоселективный анализ с использованием микрофлюидных технологий	59
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	63
2.1. Синтез производного 2-(арил)бензимидазола.....	63
2.1.1. Синтез 2',4',4-триаминобензанилида в периодическом режиме.....	66
2.1.2. Анализ 2',4',4-триаминобензанилид.....	67
2.1.3. Синтез 2',4',4-триаминобензанилида с применением микрофлюидного реактора.....	72
2.1.4. Сравнение двух подходов	74
2.2. Стереоселективный синтез β-гидроксикетонов с использованием аминокислот	83
2.2.1. Синтез 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона в периодическом режиме	85
2.2.2. Разработка аналитической методики получения 2-(гидрокси(4- нитрофенил)метил)циклогексанона	89
2.2.3. Синтез 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона с применением микропоточной установки	91
2.2.4. Синтез других β-гидроксикетонов	99
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	103
3.1. Синтез соединений.....	104
3.1.1. Синтез 2',4',4-триаминобензанилида.....	104
3.1.2. Синтез 4',2-диаминобензанилида.....	106

3.1.3. Синтез 4-амино-1,8-нафталиевого ангидрида.....	107
3.1.4. Синтез 2-нитро-1-(4-нитрофенил)этанола.....	108
3.1.5. Синтез 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона.....	110
3.1.6. Синтез 2-(гидрокси(2-нитрофенил)метил)циклогексанона.....	111
3.1.7. Синтез 2-(гидрокси(2-гидрокси-6-нитрофенил)метил)-циклогексан-1-она.....	112
3.1.8. Синтез 2-(гидрокси(2-гидрокси-4-нитрофенил)метил)-циклогексан-1-она.....	114
3.2. ВЭЖХ-анализ полученных соединений	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	142
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	143
ПРИЛОЖЕНИЕ 3	148
ПРИЛОЖЕНИЕ 4	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена тем, что научные достижения в области прикладной органической химии последних десятилетий связаны с уменьшением размеров и улучшением характеристик аппаратов. Одним из актуальных направлений является микрофлюидика, что подтверждается большим количеством публикаций по этой теме за последнее десятилетие. [1, 2]

Согласно данным SciFinder, в последние десять лет количество научных публикаций в области органического синтеза увеличилось вдвое по сравнению с предыдущим десятилетием. Микрофлюидика изучает поведение небольших объемов жидкостей и потоков, ограниченных субмиллиметровыми масштабами. Микрофлюидные технологии обеспечивают точный контроль малых объемов рабочих жидкостей (микро-, нано-, пико- и фемтолитров), что имеет большое значение в химии, медицине, фармакологии и биологии. Коммерческие микрофлюидные устройства для аналитической химии и органического синтеза широко используются в получении биологически активных соединений.

В литературе представлены микрофлюидные установки, позволяющие проводить точный нагрев растворов, эффективное смешивание жидкостей, интенсифицировать химические превращения, оснащенные аналитическими системами с использованием УФ- и ЯМР-спектроскопии, позволяют проводить контроль реакции в режиме реального времени. Такой подход сокращает время разработки технологии, объемы используемых реагентов, улучшает массообменные и теплообменные процессы, что приводит к снижению экологической нагрузки. Благодаря всему вышесказанному микрофлюидика интенсивно внедряется в органическую химию и химическую промышленность за рубежом.

Степень разработанности темы. В последнее время в органической химии и химии биологически активных веществ (БАВ), как в фундаментальных, так и в прикладных исследованиях, наблюдается значительный интерес в разработке эффективных методов синтеза энантиомерно чистых соединений. Для переноса стереоселективного альдольного процесса в микропоток необходимо тщательно подходить к выбору хирального катализатора. Так,

например, комплексы титана сложно применять в условиях микропотока из-за необходимости их нанесения на внутреннюю стенку тонкого капилляра. В то же время хиральные органические катализаторы, нанесенные на смолу, например, аминокислоты, выглядят более перспективно, но использование их в таком виде может приводить к закупорке капилляров. Однако, несмотря на значительные достижения в данной области, только несколько процессов асимметрического катализа нашли широкое промышленное применение из-за сложности при масштабировании и автоматизации процесса.

Перенос другого важного в органической химии процесса восстановления ароматических нитросоединений в условия микропотока также связан с определенными трудностями. Это прежде всего сложное дорогостоящее оборудование в случае гетерогенных процессов.

На сегодняшний день существуют различные микрофлюидные устройства, а также технологические решения, которые, в частности, нашли применение в хиральном синтезе. В литературе все чаще встречаются обзоры, посвященные этой важной теме, и можно точно сказать, что потенциал применения микрофлюидных технологий в области органической химии раскрыт далеко не полностью.

Цель работы: разработка и оптимизация методов восстановления ароматических соединений дитионитом натрия и получения оптически чистых β -гидроксикетонов по стереоселективной альдольной реакции при катализе аминокислотами с применением микрофлюидных систем.

Задачи работы:

1. Поиск оптимальных условий и технологических режимов для реакции восстановления ароматических нитросоединений дитионитом натрия в условиях микропотока и в традиционных условиях.
2. Оптимизация стереоселективной альдольной реакции циклогексанона с нитробензальдегидами в условиях микропотока и в традиционных условиях с использованием различных аминокислот в качестве катализатора.
3. Изучение влияния структуры ароматического альдегида на выход и энантиомерную чистоту продуктов изученной альдольной реакции.

4. Установление закономерностей влияния структуры хирального катализатора на величину выхода и энантиомерную чистоту продукта альдольной реакции.
5. Выявление преимуществ и недостатков классических методов синтеза, по сравнению с микрофлюидными технологиями для восстановления ароматических нитросоединений и альдольной реакции.

Научная новизна. Впервые в мировой практике в условиях микропотока проведена реакция восстановления тринитробензанилида дитионитом натрия с получением триаминобензанилида, который является важным прекурсором для получения 2-(4-аминофенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-амина. По результатам сравнения двух методов восстановления ряда ароматических нитросоединений дитионитом натрия в классических условиях (в колбе) и в микропотоке впервые продемонстрировано, что применение условий синтеза в микропотоке является целесообразным: получение практически ценного 2',4',4'-триаминобензанилида протекает с большей скоростью и отличается высокой степенью чистоты. Разработанный подход успешно распространен на получение других ароматических нитросоединений, таких как 4,4'-динитробензанилид и 2,4-динитробензанилид.

На втором этапе микрофлюидный подход был применен для проведения альдольной реакции. Протестирован ряд оптически активных аминокислот (L-His, L-Pro, D-Val, L-*трет*-Leu) и D,L-Pro в качестве органокатализаторов альдольной реакции, а также проведено сравнение результатов синтеза в микропотоке и в классических условиях.

Впервые продемонстрировано увеличение выхода реакции и энантиомерной чистоты при использовании микрофлюидного подхода в альдольной реакции при катализе L-*трет*-Leu.

Установлено, что микрофлюидная технология позволяет сократить время реакции на порядок, а снижение температуры с 25 °C до -10 °C приводит к увеличению стереоселективности процесса до 98 %.

Теоретическая и практическая значимость. За последние годы наблюдается экспоненциальный рост количества публикаций по применению микрофлюидных технологий в стереоселективном синтезе. Проведен

критический анализ реферативной базы SciFinder и патентной литературы по данной теме и опубликован обзор в высокорейтинговом журнале Journal of Industrial and Engineering Chemistry (IF-6,42).

Результаты проведенного исследования вносят значительный вклад в технологию получения полупродукта для мономера 2-(4-аминофенил)-1(3)Н-бензо[d]имидазол-5-амин в производстве арамидных волокон, а именно применение микрофлюидных технологий позволяет повысить интенсивность процесса восстановления 2',4',4'-трианитробензанилида и выход целевого соединения.

Исследование асимметрического синтеза с использованием микрофлюидных систем демонстрирует ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами: позволяет сократить время реакции на порядок, а понижение температуры до -10 °С при использовании аминокислоты L-Pro приводит к увеличению стереоселективности процесса до 94 %, а замена органокатализатора на L-*трет*-Leu приводит к повышению стереоселективности (до 98 %). Полученные результаты исследования могут быть распространены и на другие процессы препаративного органического синтеза.

Методология и методы исследования. Представленные в работе результаты получены с использованием современного микрофлюидного оборудования, а структура соединений установлена на основании данных физико-химических методов анализа: ЯМР, ИК- и УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии, а также результатов элементного анализа. Стереохимические особенности новых соединений устанавливали на основании данных высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хиральных колонках.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты восстановления ряда ароматических нитросоединений с применением микрофлюидных технологий в сравнении с традиционными периодическими процессами.
2. Результаты стереоселективной реакции альдольной конденсации с применением микрофлюидных технологий в сравнении с традиционными периодическими процессами.

3. Преимущества использования стерически нагруженной небелковой аминокислоты *L-трет*-Leu при катализе альдольной конденсации как при реакции в колбе, так и в условиях микропотока.
4. Интенсификация химических процессов при применении микрофлюидных технологий по сравнению с периодическими процессами: более мягкие условия синтеза, сокращение времени реакции, высокий выход.

Степень достоверности результатов. Результаты экспериментального исследования были получены на основании статистической обработки данных для обеспечения достоверности количественных оценок и исключения субъективности заключений.

Апробация работы. Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе на: IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского (г. Москва, 2021 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022» (г. Москва, 2022 г.); XIX Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии МКХТ-2023 (г. Москва, 2023 г.); III и V Международной Школе молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (г. Москва, 2023, 2025 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2024» (г. Москва, 2024 г.), XVII Международной научно-практической конференции «Образование и наука для устойчивого развития» (г. Москва, 2025 г.).

Публикации. Основные положения диссертации получили полное отражение в четырех научных статьях в рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 153 страницах машинописного текста и включает в себя: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы из 190 ссылок, приложение. Работа содержит 8 таблиц, 71 рисунок и 4 приложений.

Автор выражает особую благодарность д.х.н. Кочеткову К.А., к.х.н. Ткаченко С. В. (ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева), к.х.н. М.М. Ильину,

к.х.н. О.Н. Горуновой, к.х.н. Н.А. Быстровой (ИНЭОС РАН), а также всему коллективу кафедры Химии и технологии биомедицинских препаратов за участие в постановке экспериментов и обсуждении полученных результатов на разных этапах работы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда проекты № 21-79-00147 и №22-7310076.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Изложенный в данном разделе материал частично представлен в статье Kochetkov K.A. Microfluidic asymmetrical synthesis and chiral analysis / K. A. Kochetkov, N. A. Bystrova, P. A. Pavlov [et al.] // Journal of Industrial and Engineering Chemistry. – 2022. – Vol. 115. – P. 62-91 [3].

В данной главе систематизированы актуальные концепции химических процессов, возникающих в микрожидкостных реакторах. Проанализированы принципы функционирования данных систем, а также представлены примеры использования микрофлюидных технологий в проведении асимметрических синтезов за последнее десятилетие. Рассмотрены реакции гидрирования, окисления, некоторые нуклеофильные реакции, а также области, где обнаружено практическое применение промышленных микрофлюидных реакторов. В этой части работы особое внимание будет уделено различиям между микрофлюидными методами и традиционными макропроцессами.

В последние десятилетия основные достижения в науке и технологиях связаны с уменьшением размеров устройств и совершенствованием их возможностей. Химики проявляют повышенный интерес к микрофлюидным технологиям из-за их превосходства над другими методами. Одной из ключевых тем сегодня является микрофлюидика, о чем свидетельствует большое количество статей по этому вопросу (рисунок 1).

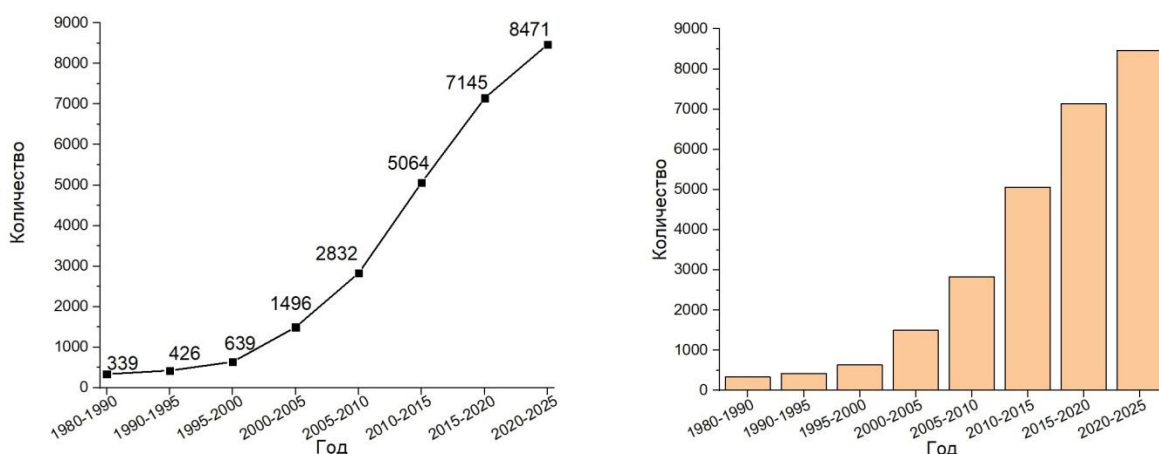


Рисунок 1 – Количество статей по органической химии в базе данных SciFinder касающихся микропоточковых процессов

Микрофлюидные технологии позволяют использовать небольшие объемы реагентов, что особенно важно при работе с взрывчатыми, токсичными веществами [4]. Также наблюдается значительное снижение потребления реагентов [5]. Кроме того, улучшение процессов отвода тепла и массопереноса, что обеспечивает более точный контроль параметров реакции и ее кинетики [6, 7]. Применение этих методов также упрощает выделение соединений, чувствительных к воздействию влаги и атмосферного воздуха, и уменьшает образования опасных отходов [8]. Практические преимущества использования поточных реакционных систем для синтеза и их оценка подробно изучены [5].

Микрофлюидика признана важным направлением, которое отличается от других, как показывают ряд недавних работ [7-12], благодаря своей способности обеспечивать воспроизводимость, удобство автоматизации и предсказуемость процесса. Эта технология, также известная как микрогидродинамика, изучает поведение малых объемов и потоков жидкостей в пределах субмиллиметрового масштаба. Микрофлюидные методы обеспечивают точный контроль технологических жидкостей в диапазоне от микро- до фемтолитрового масштаба, что является крайне важным в химии, медицине, фармакологии, биологии и других областях науки и техники [12].

Коммерческие и промышленные микрофлюидные устройства применяются в различных областях, таких как фармацевтика [15, 16], аналитическая химия, химический синтез [15-18], синтез биологически активных соединений [19-21] и медицинская диагностика [24]. Современные микрофлюидные системы предоставляют возможности для гидрирования, окисления, нагрева и смешивания химических соединений, с возможностью использования УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии [25]. Перенос процессов из лаборатории на один микрочип повышает эффективность и мобильность, а также минимизирует объем требуемых образцов и реагентов. Кроме того, микрофлюидика является важной частью зеленой химии, стимулируя интерес к использованию соответствующих технологий [24-28].

Сегодня существует большое количество разнообразных технологических конструкций микрофлюидных систем, которые могут использоваться в асимметрическом синтезе [29-32]. Использование таких устройств для создания

энантиомерно обогащенных веществ становится все более популярным, и уже имеются первые обзоры о применении микрофлюидных технологий в различных областях асимметрического синтеза [35, 36]. Таким образом, обобщение уже имеющихся материалов по микрофлюидным технологиям с целью нахождения новых областей применения в хиральном синтезе является исключительно своевременным. При этом важно выяснить, существуют ли новые возможности для применения этого метода, которые отличаются от использования в ахиральном синтезе, и если да, то какие.

1.1. Энантиселективный синтез в условиях микропотока

1.1.1. Преимущества микрофлюидных технологий в области асимметрического синтеза

В связи с большим спросом на энантиомерно чистые соединения разработка эффективных методов их получения в органической химии и химии биологически активных веществ представляет большой интерес, как для теоретических, так и для прикладных исследований. В последние десятилетия асимметрический катализ благодаря его высокой эффективности и низкой потребности в ресурсах стал одной из наиболее распространенных и привлекательных стратегий получения хиральных соединений. В этом случае нехиральные исходные соединения с использованием небольших количеств хирального катализатора в гомогенных или гетерогенных условиях с высокой эффективностью преобразуются в энантиомерно чистые продукты. Тем не менее, несмотря на огромные достижения в этой области, в настоящее время лишь несколько процессов асимметрического катализа получили промышленное применение. Можно выделить две основные технические проблемы: необходимость быстрой оптимизации использования каталитических систем и высокие затраты на мониторинг процесса, расширение масштабов и автоматизацию.

Эти проблемы самого асимметрического катализа [37] могут быть решены путем внедрения микрофлюидных технологий, которые обладают огромным потенциалом для интеграции с аналитическими методами и могут быть легко

расширены [23, 35, 36, 38]. Другая важная задача – разработка оптимального хирального катализатора для промышленного применения – также облегчается при тестировании микроскопических количеств веществ. В то же время такой подход может быть полезен не только для высокопроизводительного скрининга и мелкомасштабного синтеза хиральных веществ, но и для непрерывного производства значительных количеств соединений с большей эффективностью и меньшими затратами энергии.

Наконец, непрерывный многостадийный синтез сложных фармацевтических ингредиентов уже продемонстрировал все преимущества микроканальной проточной химии, которая могла бы преобразовать и заменить традиционный многостадийный органический синтез [38]. Уже существуют примеры производства активных фармацевтических ингредиентов и их промежуточных продуктов в масштабах от нескольких сотен граммов до килограмма [23]. Также показано, что высокая химио- и/или стереоселективность может быть достигнута за счет стратегического контроля времени пребывания = наиболее важного параметра при разработке методов непрерывного синтеза. Такой точный контроль реакции не может быть осуществлен в обычных установках для периодического проведения реакций [38]. Поэтому, выбор в пользу микрофлюидной технологии или реакций в колбе в значительной степени зависит от объекта исследования.

Целью данного литературного обзора является анализ быстро развивающейся области использования микрофлюидных систем в асимметрическом катализе и хиральном анализе. Будут рассмотрены примеры применения микрофлюидных технологий в асимметрическом синтезе за последнее десятилетие, которые включают реакции гидрирования, окисления, ряд нуклеофильных реакций, а также некоторые области применения промышленных микрофлюидных реакторов. Особое внимание будет уделено различиям между микрофлюидными методами и традиционными макропроцессами.

1.1.2. Реакции синтеза в микрореакторе

Несмотря на быстрое развитие асимметрического катализа в условиях непрерывного потока, среди первых результатов было несколько реакций с невысокой энантиоселективностью. Это объясняется повышенными температурами, при которых обычно проводились реакции в потоке, чтобы сократить время пребывания вещества в реакторе, в то время как большинство традиционных асимметрических каталитических методов в колбе для повышения энантиоселективности выполняются при низких температурах [39]. Однако сегодня известны многочисленные успешные примеры использования микрожидкостных реакторов, и количество работ в этой области значительно увеличивается с каждым годом.

1.1.3. Гидрирование

Каталитическое гидрирование является одной из наиболее распространенных реакций, проводимых как в лабораторных, так и в промышленных масштабах, поскольку многие соединения могут быть восстановлены часто с высокой хемо-, регио- и стереоселективностью в относительно мягких условиях. Одной из ключевых тенденций в этой области является применение в микрожидкостных системах реакторов с вытесняющим потоком [40].

Был разработан процесс асимметрического гидрирования ацетофенона с использованием Т-образного микро-/миллиреактора и гомогенного катализатора (S)-RUCY®(RuCl[(S)-даипен][(S)-ксилбинап]) [41]. Результаты исследования выявили следующие моменты: 1) важность подачи катализатора отдельно от потока исходного материала в реактор для избежания снижения скорости конверсии при непрерывном технологическом процессе; 2) микро-/миллиреактор позволяет увеличить скорость переноса водорода в жидкой фазе по сравнению с обычными реакторами периодического действия с механизированным перемешиванием. Время реакции в таком реакторе составляет всего несколько секунд, что составляет около одной сотой от времени реакции в реакторе периодического действия; 3) увеличение производительности

каждого реактора контролируется регулировкой размера канала и скорости потока, а результирующая производительность при использовании четырех отдельных реакторов сопоставима с производством в промышленных масштабах [41].

Работа по асимметрическому гидрированию ряда трехзамещенных олефинов в проточном газожидкостном реакторе (рисунок 2) демонстрирует гибкость в оптимизации условий синтеза путем изменения таких параметров, как давление, растворитель, температура и загрузка родиевого или иридиевого катализаторов [42].

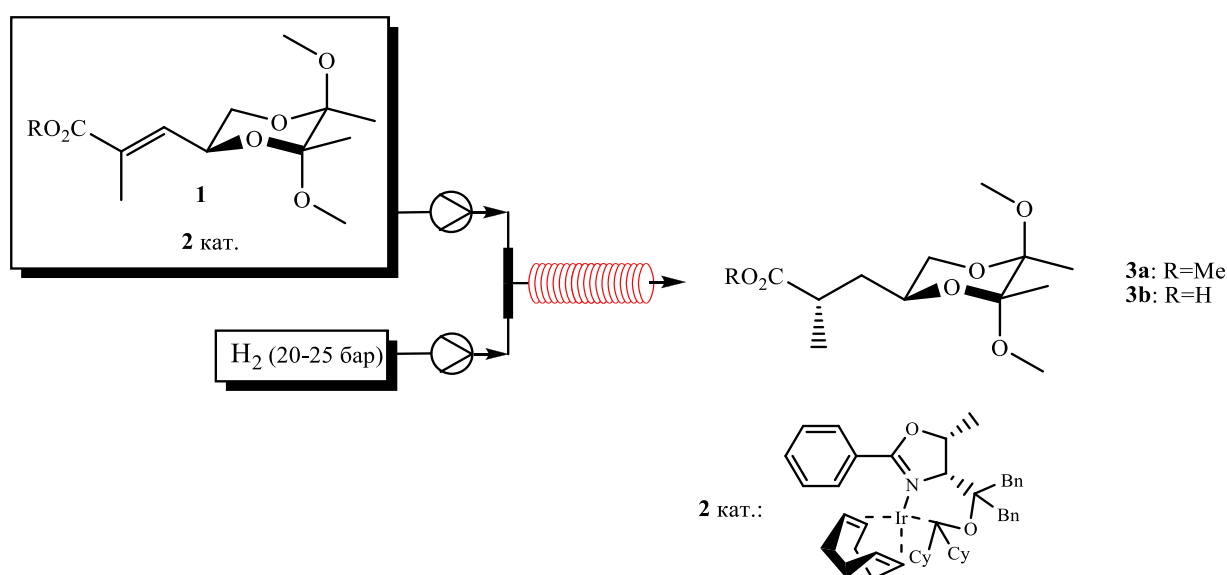


Рисунок 2 – Гидрирование олефинов в микропотоке

Было обнаружено, что катализаторы проявляют наибольшую активность и селективность при гидрировании метилового эфира **1**, в результате чего получается продукт **3a-b** с ee до 75 % при конверсии 95 %. В то же время для получения продукта использовали меньшее количество катализатора **2** (1 моль%).

Балог и его коллеги [43] изучили энантиоселективное гидрирование (Z)- α -ацетамида коричной кислоты **4**, где в качестве катализатора использовали хиральный комплекс родия **6** с фосфин-фосфамидным лигандом (рисунок 3), который обеспечивал высокую стереоселективность в этой реакции. Комплекс родия (рисунок 4) был иммобилизован на подложке Al_2O_3 с низким содержанием пор, в качестве закрепляющего агента использовалась фосфорно-вольфрамовая кислота.

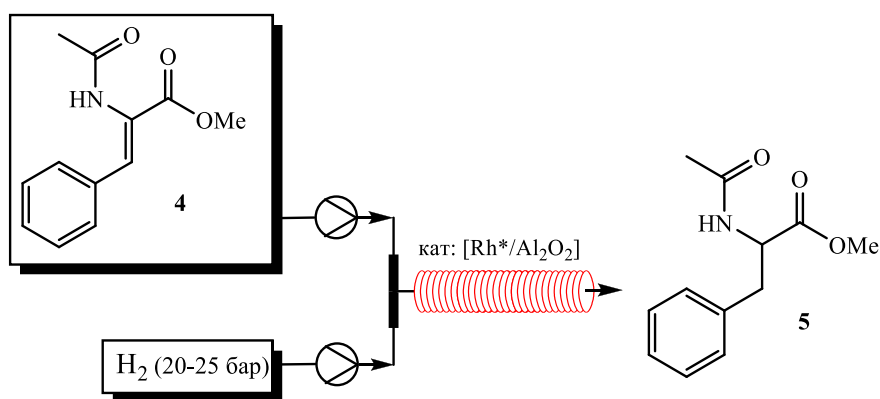


Рисунок 3 – Гидрирование ацетамидокоричной кислоты

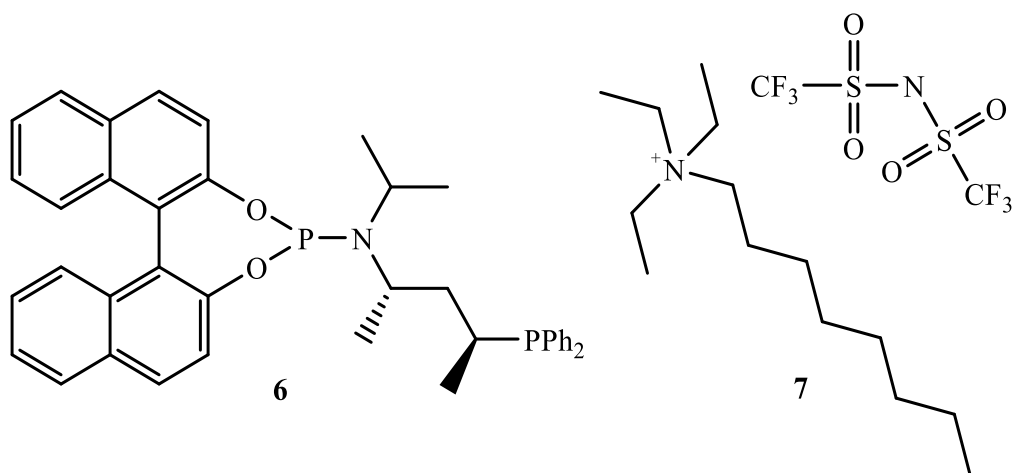


Рисунок 4 – Комплекс родия с фосфин-фосфорамидным лигандом 6

Оптимизированные гетерогенные условия для реакции в колбе были воспроизведены в масштабе микрореактора в микрофлюидной системе H-Cube®. Она предназначена для гидрирования непрерывного потока субстрата, который проходит через систему с помощью встроенного насоса для ВЭЖХ. Чистый водород, полученный электролизом воды, насыщался раствором реагента, при необходимости предварительно нагревался и затем переносился в одноразовый каталитический картридж CatCart®. Это оборудование включает в себя короткую (длиной 30 мм. диаметр 4 мм) трубку из нержавеющей стали, заполненную гетерогенным катализатором $[Rh(R)]BF_4/PTA/Al_2O_3$. Устройство работало в режиме избытка водорода при давлении 1 бар (скорость потока водорода была установлена на уровне 30 мл/мин, скорость потока раствора – 0,1 мл/мин, что приводило к образованию газожидкостной смеси. Данные параметры способствовали образованию целевого продукта 5 за короткое время пребывания

в реакторе, около 1 секунды при скорости подачи 0,1 мл/мин, что позволило получить высокий выход и стереоселективность $\approx 99\%$ [43].

Разработка технологии хирального синтеза для реакторов непрерывного действия позволила уменьшить размер реактора и перейти к микро- и наноразмерным реакционным объемам. Технологически существует три типа расположения неподвижных или псевдооживленных сред в микроканалах микрореактора: уплотненный слой, монолитный слой или использование однородных условий (без неподвижных поверхностей).

В другой работе [44] описаны процессы гидрирования в коническом одноканальном микрореакторе, в котором использовался широкий спектр хиральных катализаторов. Во всех случаях были продемонстрированы высокие выходы и энантиоселективность. Однако, поскольку микрофлюидика химического синтеза предполагает, что размеры микрочипов (таких как микрофлюидный реактор Chemtrix) не превышают 10-15 см, этот пример лучше описать как использование микрофлюидной методологии применительно к системе H-Cube® и одноканальному реактору.

В дальнейших исследованиях [45, 46] изучались процессы стереоселективного гидрирования с применением хиральных катализаторов. На этот раз использовался микрореактор Chemtrix (Labtrix). В качестве субстратов для синтеза биологически значимых соединений (*R*)- и (*S*)-4-хлор-3-гидроксibuтиратов **9** и **10** [41], используемых в производстве L-карнитина, были выбраны β -кетозэфиры, а именно ацетоуксусный эфир и 4-хлорацетоуксусный эфир **8** (рисунок 5).

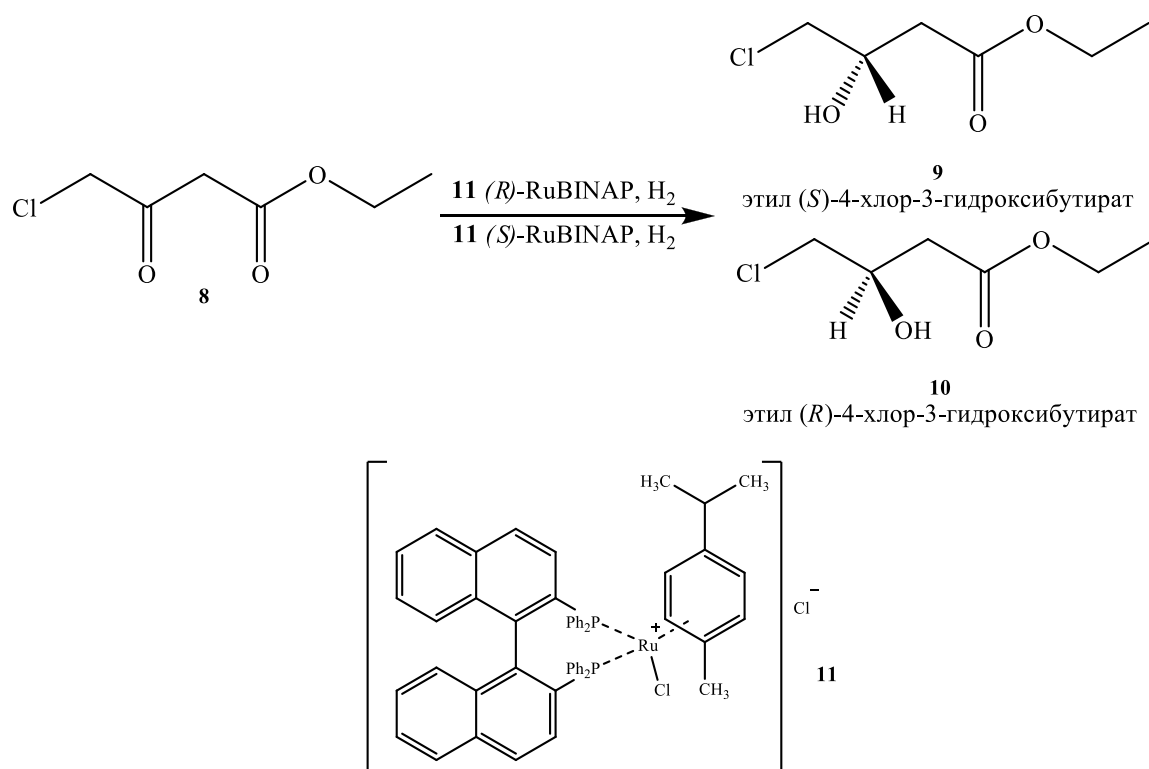


Рисунок 5 – Хиральный рутениевый комплекс **11**, применяемый для процесса гидрирования этилового 4-хлорацетоацетата **8**

Рутениевые комплексы с хиральными лигандами, таким как (*R*)- или (*S*)-BINAP, использовались в качестве катализаторов наряду с пара-кумольным рутениевым комплексом (*R*)-[Ru(BINAP)Cl(*p*-метилкумол)]Cl **11**. Все реакции проводили в непрерывных условиях при температуре 408 К в трех различных фазах растворителя: водный метанол, водный этанол и октотриэтиламмоний бис(трифторметилсульфоний) имид [N8,222] [Tf₂N] – фаза метанол – вода. Соответствующие коэффициенты энантиоселективности составили 92,5 %, 91,8 % и 99,3 % *ee* [45]. Хотя этил (*R*)-4-хлор-3-гидроксибутират был получен ранее с помощью стереоселективных биотехнологических методов, эта альтернативная стратегия асимметрического гидрирования требует меньше времени.

Обычно реакционные установки в этой области основаны на иммобилизованных в силикагеле металлокомплексных хиральных катализаторах или на инертных носителях с ионными жидкостями [45-47]. Затем порошкообразные катализаторы используются в реакторах с псевдоожиженным слоем, где они сохраняют свою каталитическую активность в течение длительного периода времени [40].

Микрожидкостный реактор Chemtrix типа 3223 состоит из канала ввода жидкой среды **1**, канала ввода газовой среды **2**, дополнительного нагревателя **3**, статического смесителя **5** и реакционной камеры **6**; конечный продукт выходит из канала **4**. Ширина канала составляет 300 мкм, высота - 120 мкм (рисунок 6).

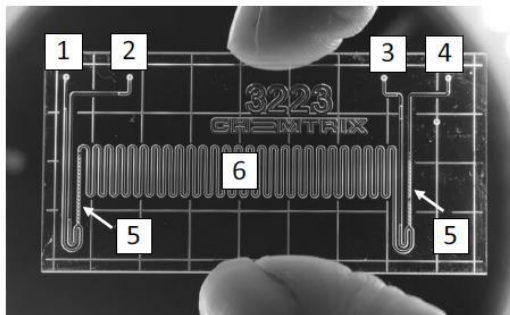


Рисунок 6 – Микрожидкостный реактор Chemtrix типа 3223

Таким образом, смесь субстрата и раствора катализатора в ионной жидкости вводилась в микрочип через канал **1**, а газообразный водород вводился через канал **2**. Далее в смесителе **5** происходил процесс смешивания с образованием капель. После прохождения через реакционное пространство **6** на выходе из канала **4** был получен целевой восстановленный продукт с ее 92,5 %. В работе описывалась оптимизация условий реакции для повышения селективности, степени конверсии и выхода целевого продукта. Наилучшей смесью растворителей была метанол/вода/ионная жидкость.

Аналогичная технология стереоселективного гидрирования в микрофлюидном реакторе Chemtrix (рисунок 7) [50, 51] была использована для восстановления различных бензоксазинов с ароматическими заместителями **13a**, **14a** (рисунок 8). В качестве катализаторов использовались хиральные кислоты Бренстеда **12**, в то время как дигидропиридин **15** служил источником водорода.

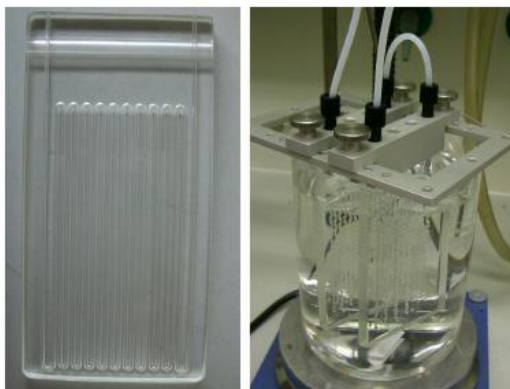


Рисунок 7 – Ячейка микрореактора Chemtrix

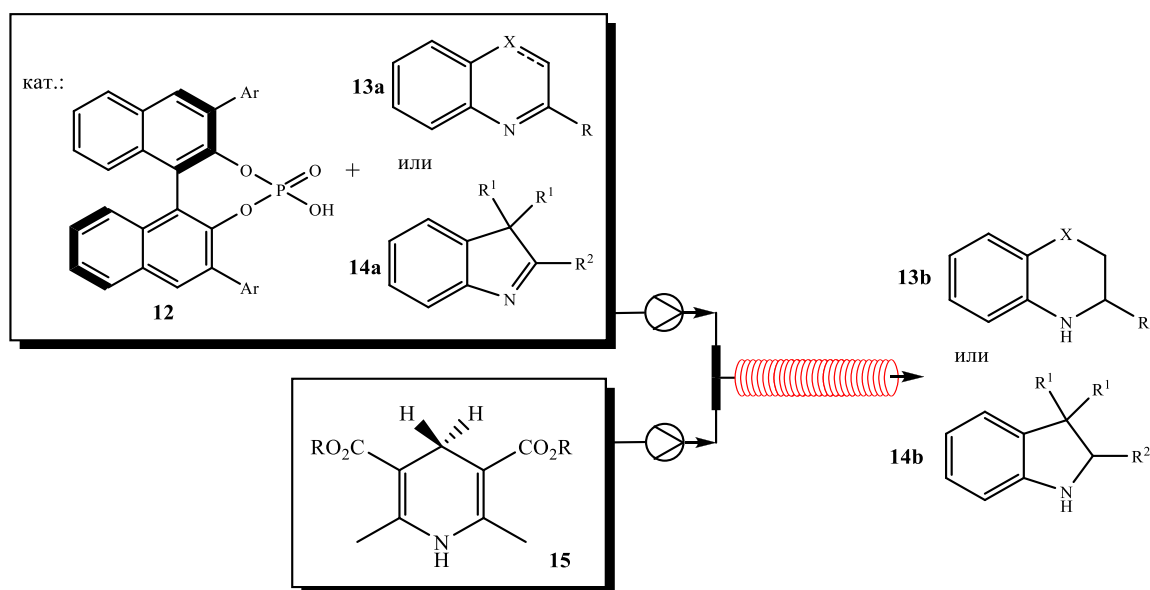


Рисунок 8 – Процесс гидрирования в микрожидкостном реакторе Chemtrix

В ходе стереоселективной реакции получены оптически активные дегидробензоксазины **13b** и **14b**. Максимальные показатели выхода и энантиоселективности были достигнуты при применении катализатора **12** в концентрации 0,5 моль% и скорости потока 0,1 мл/мин в течение одного часа. Сравнение результатов показывает, что производительность обычного реактора значительно ниже, чем для микрожидкостного реактора Chemtrix. Чтобы доказать общую применимость разработанного метода, эта технология была использована для широкого спектра подложек. Во всех случаях для конечных продуктов в условиях микрореактора были получены высокие выходы реакций и показатели стереоселективности.

Процессы гидрирования в микрореакторах непрерывного действия, таких как рассмотренные выше H-Cube, хорошо изучены. Например, известны случаи использования микрореакторов для восстановления нитрогрупп до аминогрупп с сохранением оптически активного центра органических соединений [52]. В ряде примеров используются палладиевые катализаторы, размещенные на инертных подложках или на устойчивом слое картриджа CatCart®. Такие системы уже нашли промышленное применение в синтезе лекарственных веществ. Так, фармацевтическая компания Eli Lilly сообщила о расширении производства «LY500307» **19**, препарата против шизофрении, который в настоящее время находится в стадии разработки [22, 53].

На определяющей стадии синтеза этого фармацевтического вещества происходит процесс восстановления двойной связи с получением оптически активного промежуточного продукта **18**, который далее трансформируется в молекулу лекарственного средства (рисунок 9).

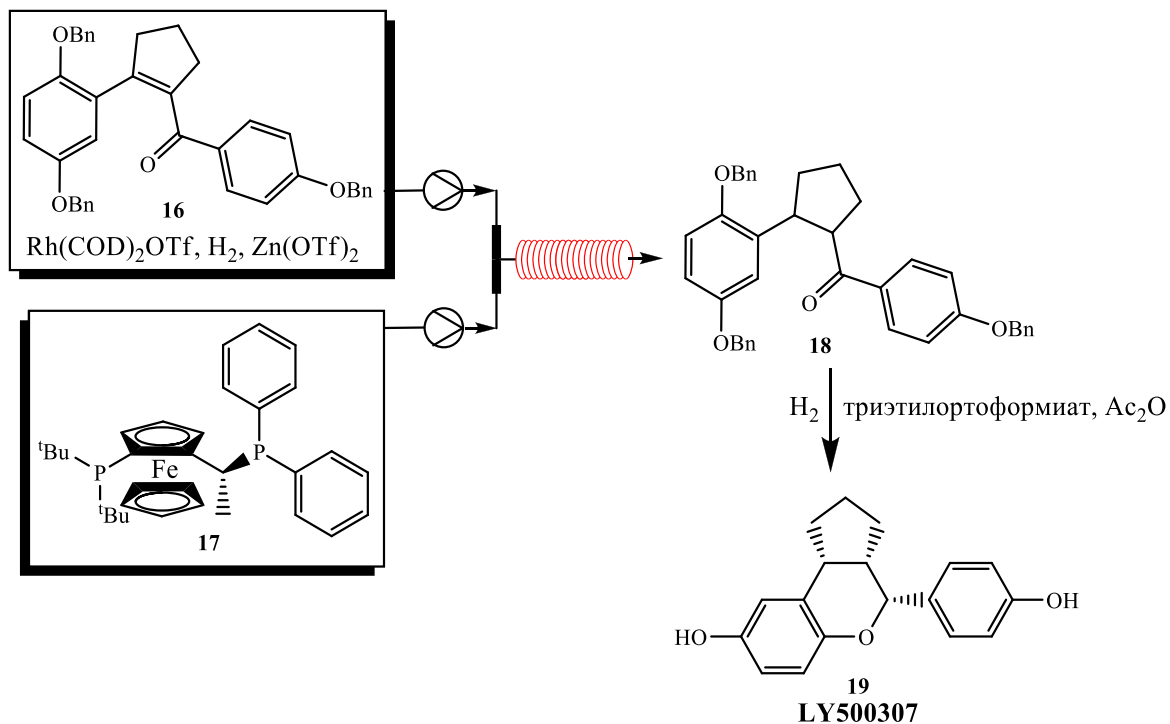


Рисунок 9 – Получение кетона **18**

Это асимметрическое гидрирование первоначально было разработано в лабораторных масштабах с использованием микрореакторов. Когда реакционный процесс был доведен до промышленного производства, была спроектирована экспериментальная установка большого объема, аналогичная такому реактору, где использовалась технология микрофлюидики для достижения максимального выхода, высокой энантиоселективности и скорости конверсии реагентов (рисунок 10).



Рисунок 10 – Реактор непрерывного действия объемом 73 литра [54]

Несмотря на большую загрузку этой экспериментальной установки, принцип микрожидкостной технологии сохраняется в реакторах непрерывного действия. Современная тенденция к уменьшению размеров реакторов и количества реагентов позволяет проводить реакции с использованием микрочипов с высокой стереоселективностью.

Большинство реакций асимметрического гидрирования в проточных условиях проводят с использованием гетерогенных и гомогенных хиральных металлокомплексных катализаторов, что приводит к высокой стереоселективности и хорошим выходам продуктов. Во всех случаях, по сравнению с реакциями в колбе, время реакции значительно сокращается, процесс становится более безопасным, безвредным для окружающей среды и облегчается оптимизация условий синтеза.

1.1.4. Окисление

Процессы окисления могут эффективно осуществляться в микрореакторах при тех же технологических условиях, что и реакции гидрирования. В литературе имеется много примеров использования микрофлюидной технологии для проведения реакций окисления газообразным кислородом, применяемым в качестве окислителя разнообразных процессов. Также известен способ фотоокисления, в котором окислителем являются генерируемые *in situ* свободные радикалы или синглетный кислород. Так, известны случаи

использования микрореакторов в реакциях эпоксидирования алкенов [22, 55] и озонлиза [22], а также фотоокисления терпенов [56].

В работе [57], сообщалось о синтезе циклического органического пероксида из терпена в микрореакторе с поступлением кислорода. Реакционная установка включала светодиод для получения синглетного кислорода, который был использован в качестве окислителя. Конструкция данного микрореактора заслуживает особого внимания, хотя сама реакция не приводит к образованию оптически активного центра [58]. Принципиальная схема реакторов, используемых в процессе фотоокисления, показана на рисунке 11.

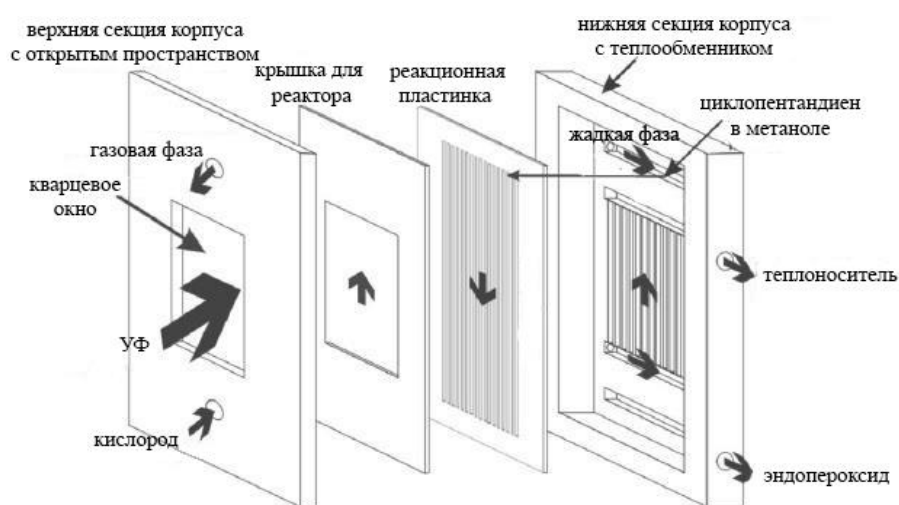


Рисунок 11 – Конструкция микрочипа с фотоокислением [55]

Непрерывный стереоселективный синтез пероксида артемизинина (рисунок 12), важного противомаларийного фармацевтического препарата, был успешно осуществлен в микрофлюидной системе [20, 44, 45], в которой использовалось несколько последовательных микрореакторов. Авторы предлагают использовать реактор фотоокисления для объединения нескольких стадий в одну [59, 60].

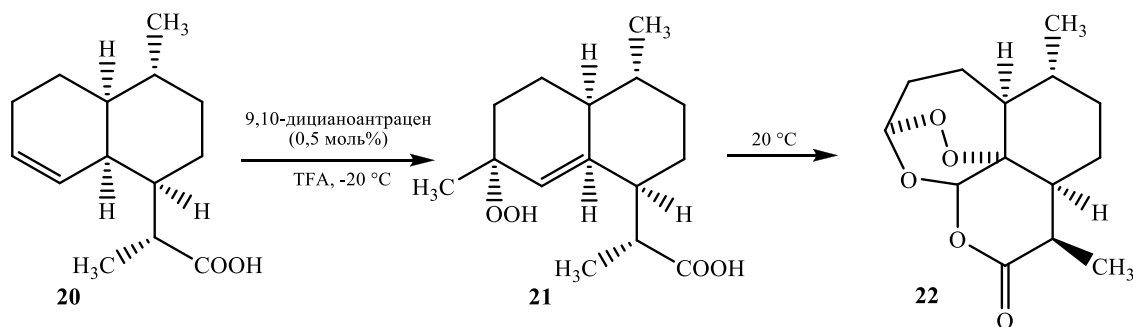


Рисунок 12 – Путь получения артемизинина 22

Выход реакции в 46 % сопоставим с выходом промышленного производства в 55 %, который был получен корпорацией Sanofi. Однако стадия фотоокисления имеет больше преимуществ именно в системе непрерывного потока по сравнению с полузакрытым классическим процессом, который улучшает синтез артемизинина **22** [61].

Примеры реакции озонлиза оптически активных алкенов (рисунок 13) представляют особый интерес. Авторы работы [62] проводили озонлиз ряда хиральных алкенов в микрореакторе.

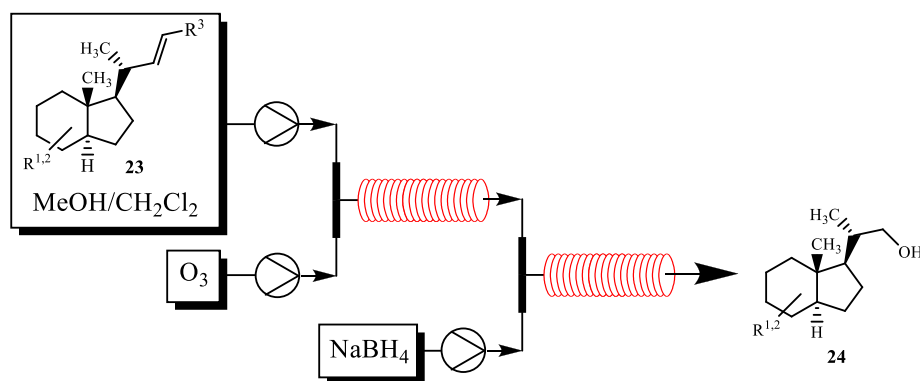


Рисунок 13 – Схема озонлиза алкена **23** [61]

Конструкция микрореактора, используемого в этом процессе, во многом аналогична конструкции микрореактора, показанного на рисунке 11.

Конструкция различных микрореакторов, которые могут быть использованы в процессах окисления, в частности для стереоселективного метода получения диола, была подробно описана в работе Б. Гутманна [22]. Исследование, в котором использовался один из подобных микрореакторов [63] посвящено превращению циклогексена **25** в хиральный диол на первой стадии. Последующий гидролиз происходит в отдельном реакторе, в результате чего образуется целевой циклогексан-1,2-диол **29** (рис.14).

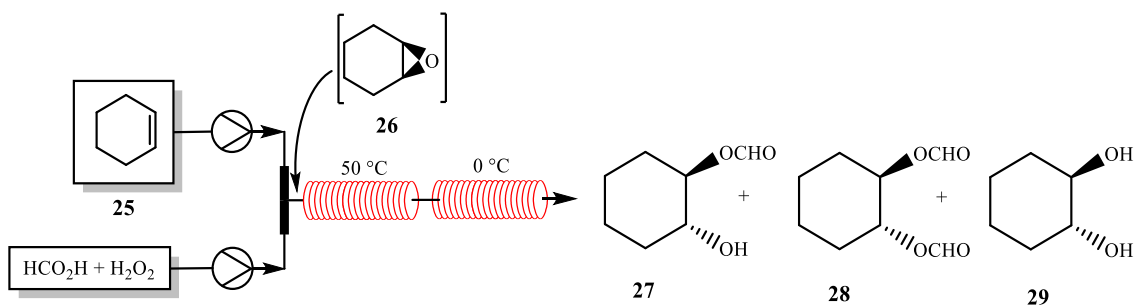


Рисунок 14 – Синтез диола **29** с циклогексаном **25** в качестве исходного соединения

В целом, существует весьма ограниченное число публикаций, касающихся микрофлюидной технологии, используемой для процессов окисления, а тем более для стереоселективного окисления. Причиной такого небольшого объема данных, вероятно, является сложность этих процессов и образование многочисленных побочных продуктов, которые требуют дополнительных стадий экстракции и последующей идентификации. В тоже время следует отметить большую пожаробезопасность микрофлюидного подхода.

1.1.5. Реакции образования C–C связи проводимые в микрореакторах

Сибасаки и др. в 2014 году опубликовали работу о стереоселективной реакции образования связи C–C, катализируемой хиральным координационным комплексом в условиях потока [64]. *Анти*-селективная асимметрическая нитроальдольная реакция между *m*-метоксибензальдегидом **30** и нитроэтаном **31** была изучена с целью получения хирального предшественника AZD5423 **34** (рис.15A), экспериментального лекарственного средства, разработанного для лечения хронической обструктивной болезни легких. Авторы предложили использование в качестве катализатора гетеробиметаллического комплекса Nd/Na, содержащего лиганд на основе хирального амида, который в отличие от предпочтительных для синтеза схем хелатирования большинства более ранних каталитических систем, обеспечивал высокую *анти*-диастереоселективность [65]. Катализатор был нанесен на многослойную матрицу из углеродных нанотрубок путем самосборки соответствующих солей металлов и хирального лиганда, что позволило получить прочный гетерогенный материал, пригодный для условий непрерывного потока. В итоге за 28 часов было получено 12,4 грамма (выход 93 %) хирального β-нитроспирта **33** при соотношении *анти/син* 93:7 и *ee* 88%. Затем нитрогруппы соединения **33** восстановили с последующим О-арилированием и трифторацетилизацией с получением AZD5423**34** с выходом 58% [65]. Примечательно, что обработка и выделение ключевого хирального промежуточного продукта значительно упрощаются за счет использования гетерогенного каталитического проточного процесса, в отличие от соответствующей периодической реакции.

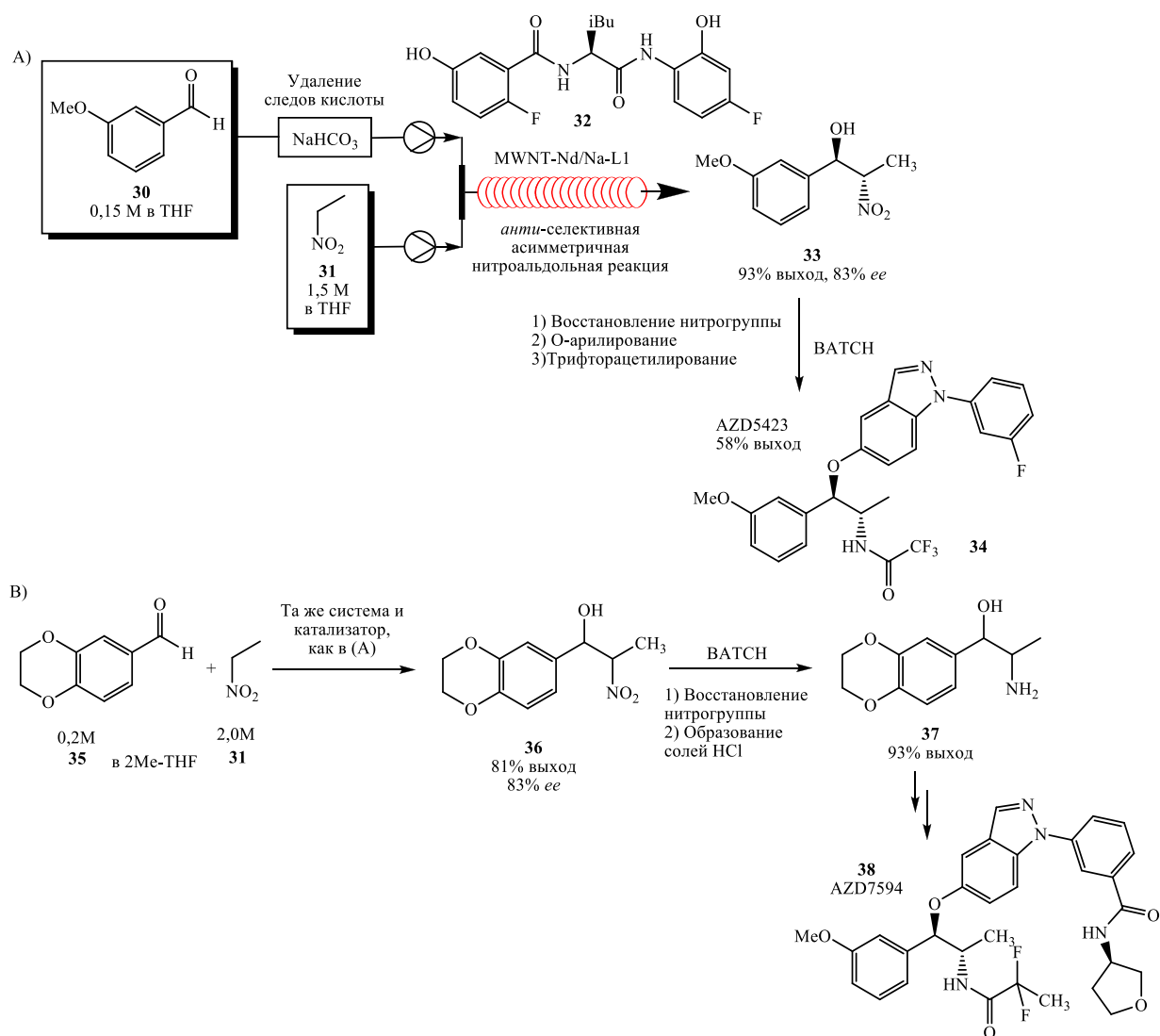


Рисунок 15 – Синтез ключевых хиральных промежуточных продуктов экспериментальных лекарственных средств в условиях комбинированного потока и периодической реакции

Позже группа Шибасаки расширила использование *анти*-селективной асимметрической реакции нитроальдоля, катализируемой гетеробиметаллическим комплексом Nd/Na, для синтеза в непрерывном потоке хирального промежуточного продукта AZD7594 **38** (рисунок 15B), другого возможного лекарственного средства для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких [66, 67]. Реакция между 1,4-бензодиоксан-6-карбальдегидом **35** и нитроэтаном **31** была изучена в аналогичном проточном устройстве. В результате было синтезировано 8,9 грамма (выход 81%) хирального аддукта в соотношении 20 : 1 *анти/син* и 95 % ee. Нитрогруппа в соединении **36** была восстановлена в обычном периодическом процессе, затем реакцию

смесь обработали смесью HCl/MeOH с получением гидрохлорида аминоспирта 37 – ключевого промежуточного продукта в синтезе AZD7594 38.

В 2017 году Беналья и др. использовали проточные реакторы, напечатанные на 3D-принтере, для проведения селективных асимметрических нитроальдольных реакций в присутствии хирального комплекса Cu(II), используя непрерывный метод синтеза адренергических аминов: метоксамина, метараминола и норэфедрина (рисунок 16) [34]. Стереизомеры этих веществ находят различное применение в медицине, например, в качестве противовоспалительных средств, средств для подавления аппетита или лечения гипотензии. Хиральный комплекс был образован *in situ* из Cu(OAc)₂ и хирального лиганда 39, полученного из камфары. Было показано, что оптимальными условиями реакции являются 30-минутное выдерживание в этаноле (экологически чистом растворителе) при температуре -20 °C. Соответствующие хиральные β-нитроспирты 41 были синтезированы в этих условиях с хорошими выходами (72-90 %) и высоким значением *ee* (86-90 %), но с диастереоселективностью (предпочтительно *анти*-изомеры) всего ~ 4:1. Целевые хиральные аминоспирты 42 были получены восстановлением нитрогрупп (также О-дебензилированием в случае метараминола) с последующим гидрированием в непрерывном потоке в мини-реакторе H-Cube, оснащенном картриджем, содержащим 10% (по массе) Pd/C катализатора. Стоит отметить, что возможность непрерывного поточного удаления и повторного использования гомогенного хирального катализатора была продемонстрирована простой фильтрацией через короткую колонку из кремнезема [34].

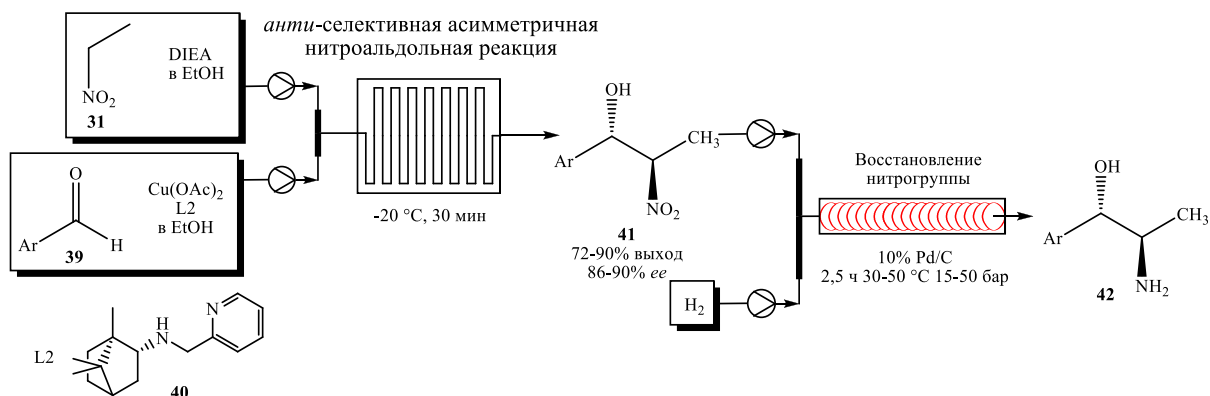


Рисунок 16 – Асимметрический синтез норэфедрина, метараминола и метоксамина

Реакторы непрерывного действия стали удобной платформой для безопасного, экономичного и масштабируемого использования газов в органическом синтезе. Лэндис и соавторы осуществили энантиоселективное гидроформилирование 2-винил-6-метоксинафталина **43**, катализируемое хиральным Rh-*бис*-диазафосфолановым комплексом **46** в трубчатом проточном реакторе, что привело к получению ключевого хирального промежуточного продукта **44** нестероидного противовоспалительного препарата – напроксена **45** (рисунок 17) [58]. В этом исследовании использовался проточный реактор с последовательным соединением труб, конструкция реактора обеспечивала время выдержки от 0,5 до 12 часов. Растворы толуола хирального катализатора и субстрата вместе с синтез-газом (CO/H₂ 1:1) подавались в реактор отдельно, и условия реакции были точно оптимизированы, что при сохранении региоселективности привело к высокой конверсии и энантиомерному избытку. Общее время безотказной работы реактора составило 130 часов, что позволило получить мультиграммовые количества хирального альдегида **44** с 92 % ee. Несмотря на то, что для этой реакции был выбран гомогенный катализатор, не подлежащий повторному использованию, загрузка катализатора была относительно низкой; и дополнительным преимуществом непрерывного потока по сравнению с периодической установкой было безопасное использование синтез-газа [58].

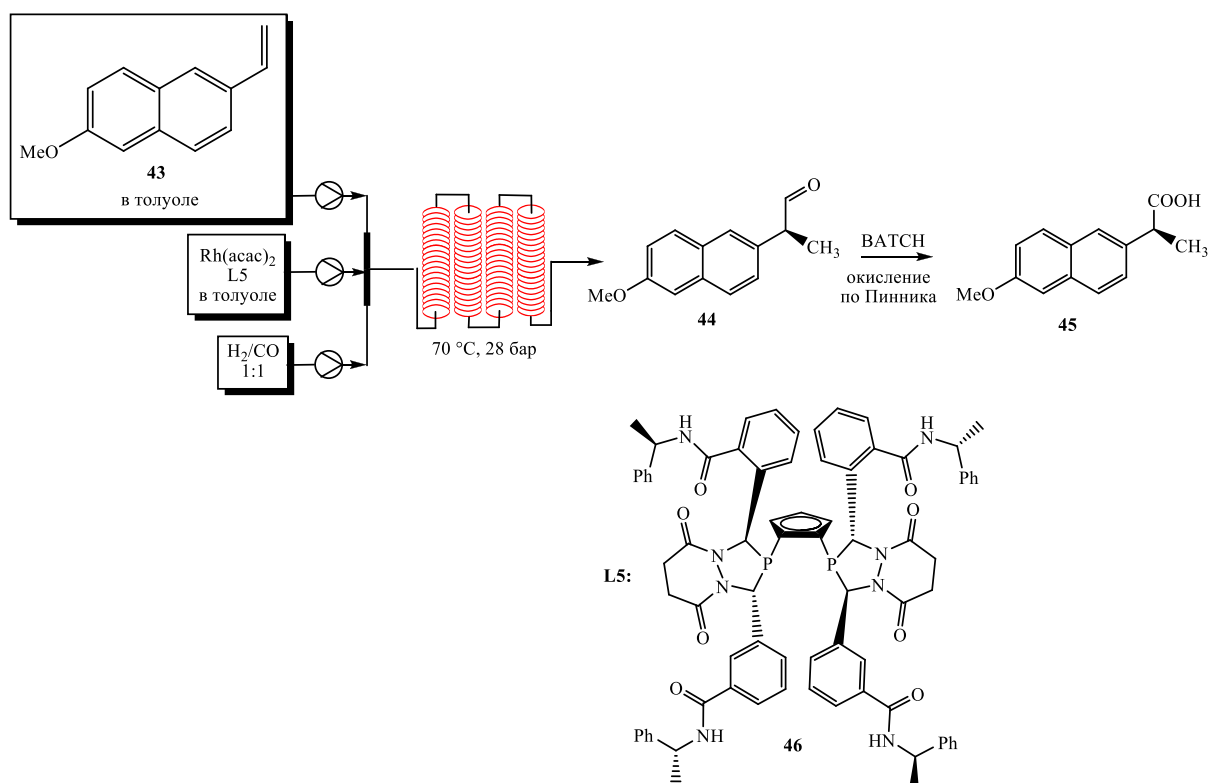


Рисунок 17 – Непрерывный энантиоселективный синтез хирального предшественника напроксена [58]

В статье [68] рассказывается об энантиоселективном добавлении трисилилцианида к бензальдегиду **47** при хиральном катализе соединением **49** в микрореакторе. Т-образный микрореактор использовался для оптимизации условий реакции энантиоселективного силилирования бензальдегида комплексами лантаноид-PIBOX (рисунок 18). По сравнению с обычной процедурой дозирования наблюдалась более высокая конверсия наряду с более коротким временем реакции. Микрореакторный процесс на основе Lu(III) обеспечивал, по существу, ту же энантиоселективность, что и периодический процесс (73 % *ee* по сравнению с 76 %), в то время как катализаторы Yb(III) были менее эффективны в микрореакторах (избыток энантиомеров составлял 53 % по сравнению с 72 % в периодических реакциях). Использование Ce(III) привело к низкой селективности в обоих типах процессов (1 и 11 % *ee* соответственно). Исследование влияния добавок показало, что энантиоселективность в реакции, катализируемой Yb , проводимой в микрореакторе, может быть увеличена до 66 %, в то время как для реакции с Lu наблюдалось лишь незначительное улучшение до 78 % *ee*.

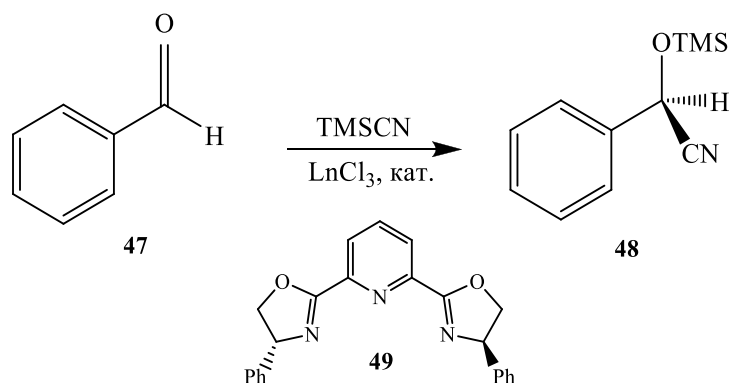


Рисунок 18 – Взаимодействие триметилсилилцианида с бензальдегидом [68]

Этот Т-образный микрореактор оказался довольно популярным в органическом синтезе; например, в нем была проведена реакция Сузуки [69], и тот же микрореактор использовался в гетерогенном катализе, о чем сообщил Т.Маккарди [70].

Борилирование кетонов с литилированием на первой стадии и последующим борилированием с помощью реакции 1,4-присоединения было успешно проведено в каскадных условиях. Этот каскад реакций обеспечивает быстрое, безопасное и эффективное использование арилбромидов **50** при комнатной температуре. Далее арилбромиды превращаются в арилбораты, после чего при помощи родиевого катализатора происходит асимметрическое 1,4-присоединение. Этот процесс ведет к получению целевого соединения **52** с энантиомерной чистотой до 99,5 %. (рисунок 19) [71].

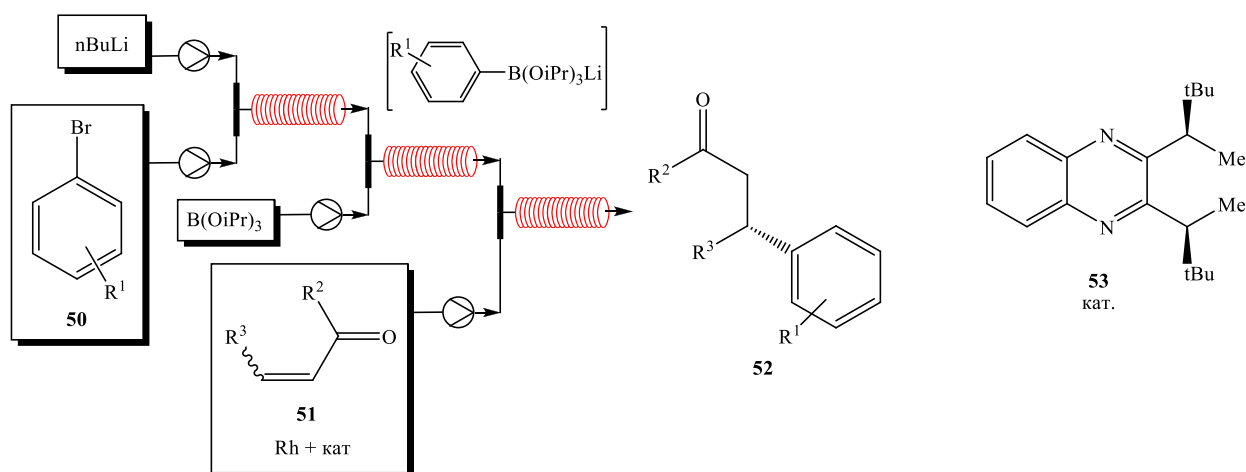


Рисунок 19 – В-арилирование кетонов [71]

Использование микрореакторов с катализатором, нанесенным на полимерный носитель, хорошо известно. Таким образом, реакция глиоксилатен со связанным с

полимером бис-(оксазолиновым) комплексом на полимерном носителе **56** и медном катализаторе была успешно проведена в микрореакторе (рис.20).

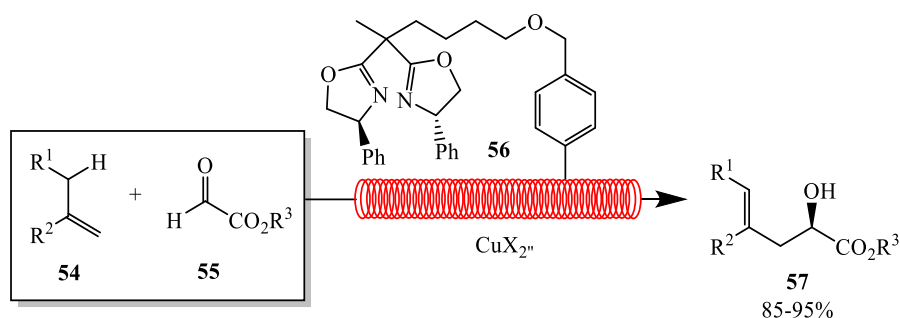


Рисунок 20 – Реакция глиоксилатен с использованием микрореактора с привитым катализатором [72]

Выделенные продукты **57** были энантиомерно чистыми на 85-95%, что зависило от чистоты катализатора [72].

Киришинг и его группа разработали метод энантиомерного разделения концевых эпоксидов с использованием иммобилизованных хиральных комплексов кобальта **59** в микрожидкостном чипе [73] (рис 21). Процесс раскрытия циклической структуры эпибромгидрина **58** с использованием энантиоселективного подхода был успешно реализован в непрерывном потоке, что позволило получить соединение **60** с энантиомерной чистотой в диапазоне от 53 до 93 % и выходом от 76 до 87 %.

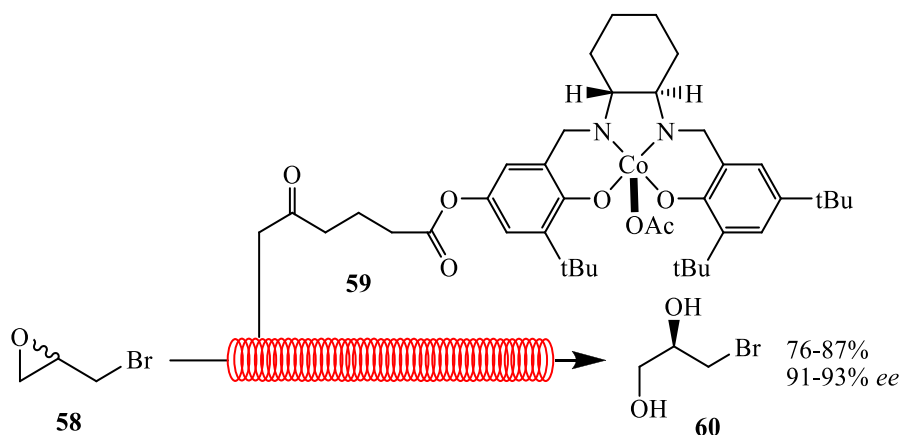


Рисунок 21 – Выделение эпибромгидрина [73]

Спирты с высокой энантиомерной чистотой были синтезированы из альдегидов и диэтилцинк при участии 3-экзо-пиперазинозобороненола, связанного с полимерным носителем **61** [74]. В рамках этого эксперимента для достижения желаемого результата оказалось достаточно использование 10 моль% катализатора.

Вторичные спирты были получены с высокой эффективностью и селективностью в течение 6 часов при температуре 0°C. (см. рис 22).

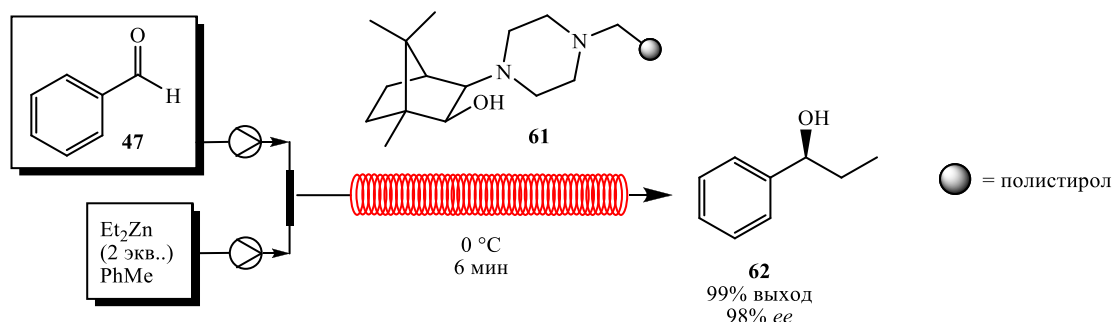
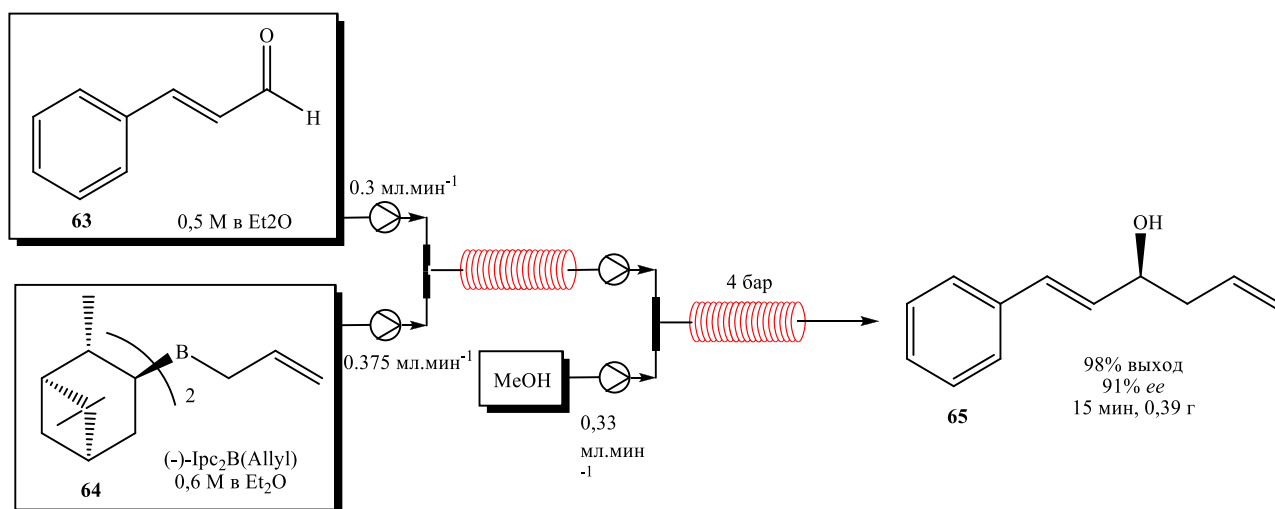


Рисунок 22 – Синтез энантимерно чистого вторичного спирта [74]

Система была стабильна в течение 20 часов, в течение этого периода высокий уровень стереоселективности оставался неизменным, в то время как наблюдалось небольшое снижение конверсии (конверсия ~ 85% через 30 ч). Примечательно, что в одном этом эксперименте было получено 13 г целевого спирта **62** с 98 % *ee*.

Пастре [75] недавно разработал сложный периодический и непрерывный процесс для синтеза гониоталамина в граммовом масштабе. Асимметрический подход, в котором использовался (–)-Irc2B(аллил) **64**, привел к образованию (S)-гониоталаминового промежуточного соединения **65** с выходом 98 % и с *ee* 91,5 % при скорости реакции 1,8 грамма в час целевого продукта **65** (рис.23). На заключительном этапе была исследована реакция метатезиса замыкания кольца как в периодическом, так и в поточном режимах. Для проточного режима время выдержки после дальнейшей оптимизации может быть сокращено до 16 минут при хорошей селективности и выходе целевого продукта. При этих условиях был исследован коаксиальный реактор типа "труба в трубе" для удаления этилена *in situ* в пользу кольцевого замыкания, а не перекрестного метатезиса. Эти результаты являются дополнительным доказательством эффективности проточной химии для металлоорганических реакций. С использованием разработанных комплексных поточных и периодических методов было получено в общей сложности 7,75 г гониоталамина.

Рисунок 23 – Синтез гониоталамина **65** [75]

Объединенная англо-французская команда опубликовала работу [76] о первом непрерывном процессе *Z*-селективного метатезиса олефинов, протекающем в проточном режиме под действием катализатора типа Граббса, который позже был использован в синтезе феромонов и макроциклических отдушек.

Несмотря на ряд достижений, использование реакций с непрерывным потоком (по сравнению с успешной разработкой асимметрических реакций, катализируемых переходными металлами в периодическом режиме) по-прежнему является лишь потенциальной технологией для промышленного применения. Проблемы, включая конструкцию реактора, стабильность и дезактивацию катализатора, поддержание необходимого давления, засорение капилляров и т.д., по большей части остаются нерешенными [29].

1.1.6. Хиральный органокатализ

Использование органокатализаторов, не содержащих металлов, для стереоселективного синтеза имеет большой потенциал, поскольку это целесообразно как с экономической, так и с экологической точки зрения [28, 36]. Многочисленные фосфорные кислоты, аминокислоты, алкалоиды и их различные производные применяются в качестве органокатализаторов для различных реакций образования асимметрических C–C и углерод-гетероатомных связей. Хиральные органокатализаторы, благодаря их молекулярному разнообразию, широкому спектру применения, низкой токсичности, стабильности при различных условиях

реакции оказались значительно полезными для периодического синтеза оптически активных молекул лекарственных средств и других энантиомерно обогащенных биологически активных продуктов [77].

Новые возможности возникают, когда методология органокатализа применяется к условиям непрерывного потока в микрореакторах [35, 36]. Ранние сообщения об энантиоселективном органокаталитическом синтезе хиральных продуктов в условиях непрерывного потока были представлены Бенальей [78], чья группа использовала растворимые органокатализаторы в стеклянном микрореакторе объемом 10 мкл. Первоначально энантиоселективный синтез предшественника баклофена осуществляли взаимодействием *para*-хлор- β -нитростирола **66** с избытком диэтилмалоната **67** в присутствии бифункционального тиомочевинного органокатализатора **71** (рис. 24А). При оптимальных условиях (30-минутное время выдержки и 80 °С) процесс был расширен до трубчатого реакционного сосуда большого размера, и целевой предшественник баклофена **68** был получен с выходом 98 % и эффективностью 81 %.

Энантиоселективный синтез предшественника прегабалина **70** осуществляли взаимодействием диэтилмалоната **67** с соответствующим алифатическим нитроалкеном **69** в присутствии того же хирального тиомочевинного катализатора **71** (рисунок 24В). Хотя при наилучших условиях (2-минутное время выдержки при 60 °С) реакция обеспечивала степень конверсии всего 37 %, хиральный предшественник **70** был получен с выходом 1 грамм в час и энантиомерным избытком 81 %. Энантиоселективное добавление 4-гидроксикумарина **72** к бензилиденацетону **73** в присутствии хирального первичного аминного катализатора **75** на основе алкалоида хинного дерева и трифторуксусной кислоты в качестве сокатализатора было изучено для асимметрического синтеза варфарина **74** [68] (рисунок 24С). Используя микрореактор объемом 10 мкл при температуре 75 °С, продукт был получен с хорошим выходом (93 % *ee*) и конверсией (61 %) за 10 минут.

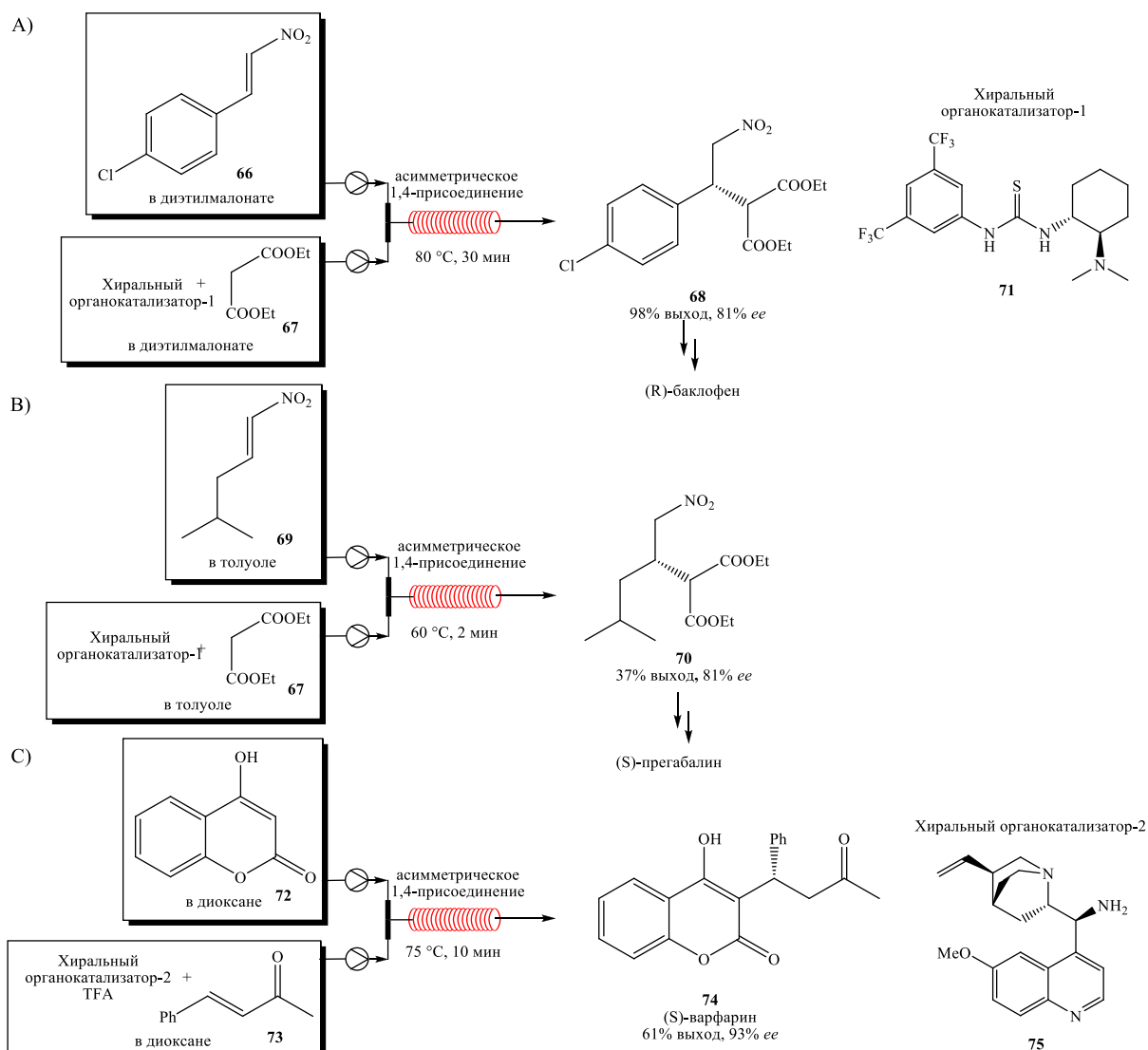


Рисунок 24 – Энантиоселективный синтез производных γ -аминомасляной кислоты из предшественников API **68**, **70**, а также (S)-варфарина **74** в гомогенных органокалитических проточных процессах

Исследователи из Китая [79] использовали аналогичный катализатор для проведения асимметрического α -гидроксилирования β -дикарбонильных соединений в проточном микрореакторе, чтобы получить высокие выходы (до 93%) и хорошую энантиомерную селективность (до 84 % *ee*). Время реакции в этом случае составило около двух часов, что на порядок меньше, чем в традиционной установке (рисунок 25).

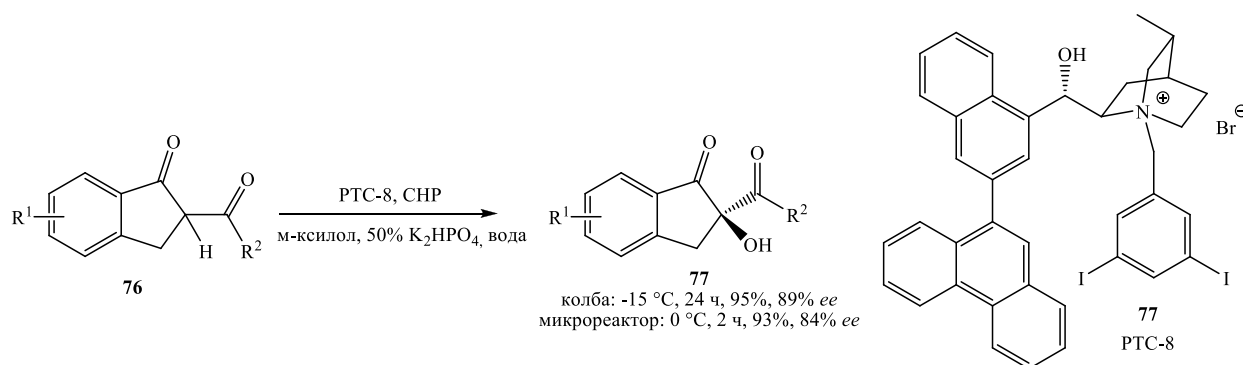


Рисунок 25 – Асимметрическое α -гидроксилирование β -дикарбонильных соединений [79]

Двухэтапный поточный асимметрический синтез хиральных γ -нитромасляных кислот – ключевых промежуточных продуктов аналогов ГАМК баклофена, фенибута и фторфенибута – был осуществлен в мультиграммовом масштабе (рисунок 26) [80]. Процесс включает энантиоселективное взаимодействие альдегида с нитрометаном, в присутствии гетерогенного органокатализатора на основе полистирола, с последующим окислением альдегида *in situ* под действием надкислоты. Высокая производительность процесса при оптимальных условиях взаимодействия по сравнению с предыдущими подходами к серийному производству привела к получению ценных оптически активных веществ.

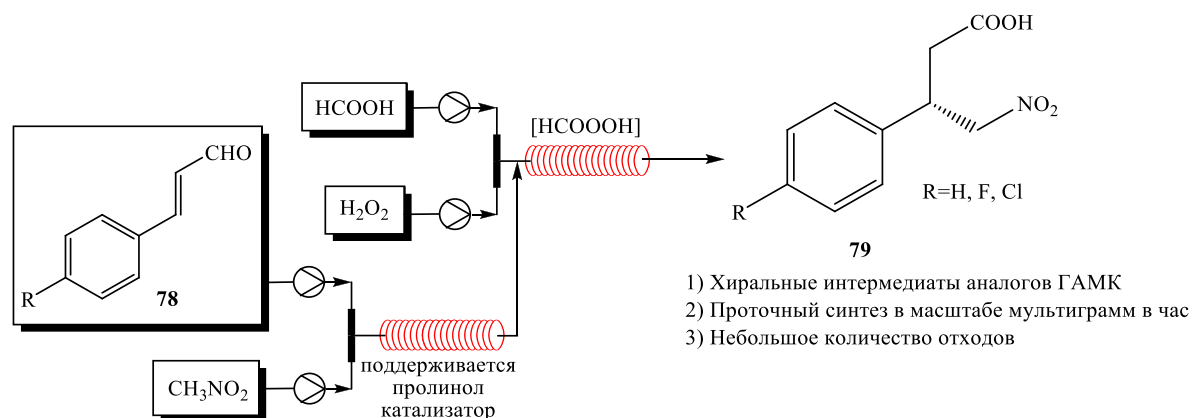


Рисунок 26 – Асимметрический синтез хиральных γ -нитромасляных кислот [80]

Группа Кобаяши в 2021 году предложила эффективные условия проведения энантиоселективных альдольных реакций трифторацетофенонов с кетонами, используя в качестве хирального органокатализатора пролинамид на основе полистирола [30]. Первоначально реакция изучалась в периодических условиях, где присущая альдольной реакции обратимость приводила к рацемизации в течение длительного времени реакции. Напротив, условия проточной обработки приводили

к контакту непрерывного потока субстрата с локальным избытком катализатора, на короткое время пребывания, что сводило к минимуму рацемизацию и гарантировало высокий энантиомерный избыток. Кроме того, наблюдался длительный срок службы катализатора (более 195 часов). Этот процесс был успешно применен для синтеза хирального аналога фенпентадиола **83** (рисунок 27), соединения, о котором сообщалось как о эффективном антидепрессанте. С этой целью трифторметилированный хиральный спирт **82** был получен с применением энантиоселективной альдольной реакции в максимально эффективных условиях постоянного потока, где в качестве экологичного растворителя использовался ацетон **81**. Далее он был трансформирован в третичный диол реакцией Гриньяра с бромидом метилмагния в условиях прерывистого действия.

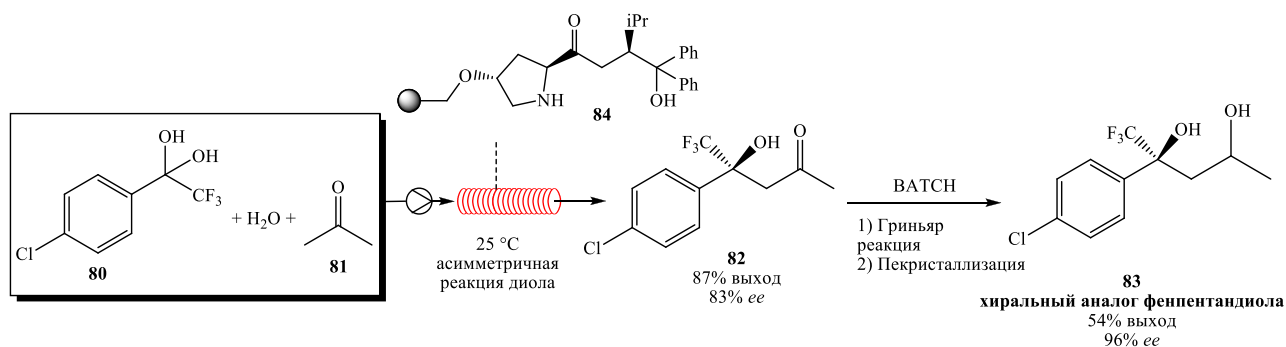


Рисунок 27 – Непрерывный энантиоселективный синтез хирального аналога фенбендазола

Оптимальные условия для стереоселективной конденсации альдоля были установлены с использованием микрореактора (рисунок 28) [81]. Конструкция реактора включала стеклянный сосуд объемом 1 мл, прямоугольную зону смешивания и канал для хранения. Авторы использовали 5-(пирролидин-2-ил)-тетразол **89** в качестве хирального катализатора в молярной концентрации 5-10 % для получения продукта. Оптимальное время реакции при температуре 60 °C составляло всего 10 минут. Кроме того, органокаталитические альдольные реакции проводились в микрореакторе с более низкой загрузкой катализатора в условиях непрерывного потока. Конденсация различных ароматических альдегидов **39** с ацетоном **81**, катализируемая хиральным 5-(пирролидин-2-ил)тетразолом **89**, значительно ускоряет процесс при сниженном содержании катализатора в реакционной смеси (5 моль%, 20 мин) и температуре (60 °C) [81]. Реакция Манниха,

проведенная в тех же условиях, приводит к высокому выходу продукта с более чем 95% ee и диастереомерным соотношением 10:1.

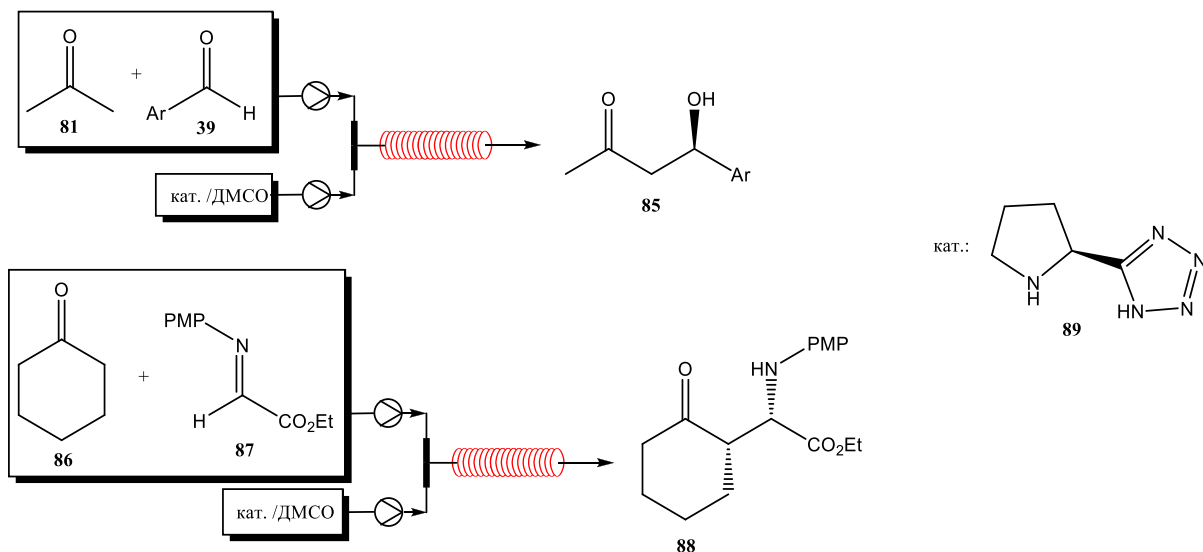


Рисунок 28 – Асимметрическая альдольная реакция и реакция Манниха [86]

Чтобы продемонстрировать универсальность этой методологии, было проведено несколько синтезов, в которых использовались производные исходного субстрата. Во всех случаях наблюдалась хорошая энантиоселективность, но выход был низким при использовании объемных заместителей. Микрореакторы непрерывного действия подходят для ускорения различных реакций и облегчения их масштабирования. Они становятся альтернативой традиционным реакторам периодического действия в синтетической химии [55, 81].

Немецкие авторы сообщают об энантиоселективной реакции Манниха на микрочипе, катализируемой кислотой Бренстеда (рисунок 29) [50, 51]. В исследовании использовался микрореактор, изготовленный по рекомендациям авторов компанией iX-factory [50, 51] (рисунок 30). Авторы подключили микрочип к масс-спектрометру, чтобы идентифицировать образующиеся соединения. Они использовали технологию энантиоселективного разделения микрочипов и комбинацию энантиоселективного органокатализа, разделения энантиомеров и масс-спектрометрического детектирования в одном микрочипе. Результаты показали очень хорошую корреляцию с лабораторными экспериментами в колбе. Конструкция микрочипа, используемая этой группой, позволяет обнаруживать и идентифицировать промежуточные продукты реакции с помощью масс-

спектрометрии и может стать полезным инструментом для изучения механизма реакции.

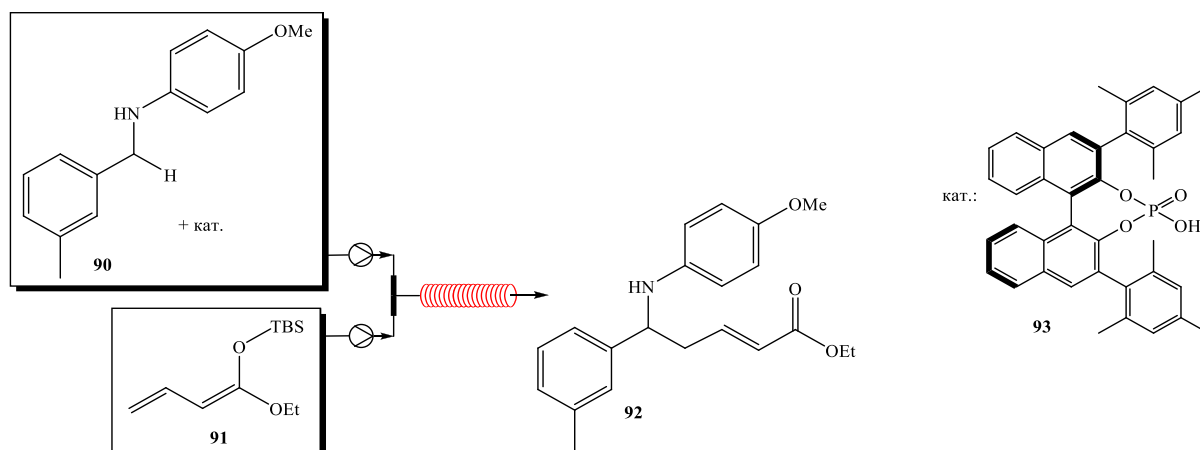


Рисунок 29 – Схема энантиоселективной реакции Манниха на микрочипе [50]

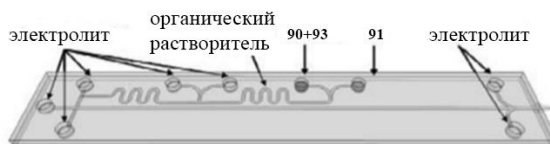


Рисунок 30 – Схема введения реагентов в микрочип [50, 51]

Для стереоселективной реакции α -оксиаминирования использовался одноканальный прямолинейный микрофлюидный реактор [82]. Авторы использовали L-пролин **96** в качестве вспомогательного хирального компонента. Реакцию проводили с большим количеством субстратов, и было обнаружено ограничение, например, гексаналь не вступал в реакцию оксиаминирования. Система сконструирована таким образом, что на первом этапе раствор альдегида **94** и мочевины **95** вводят через уплотненный слой L-пролина с образованием каталитического промежуточного продукта (предположительно оксазолидинона). Затем этот раствор катализатора объединяют с потоком нитрозобензола **97**, что приводит к α -оксиаминированию **98** (рисунок 31).

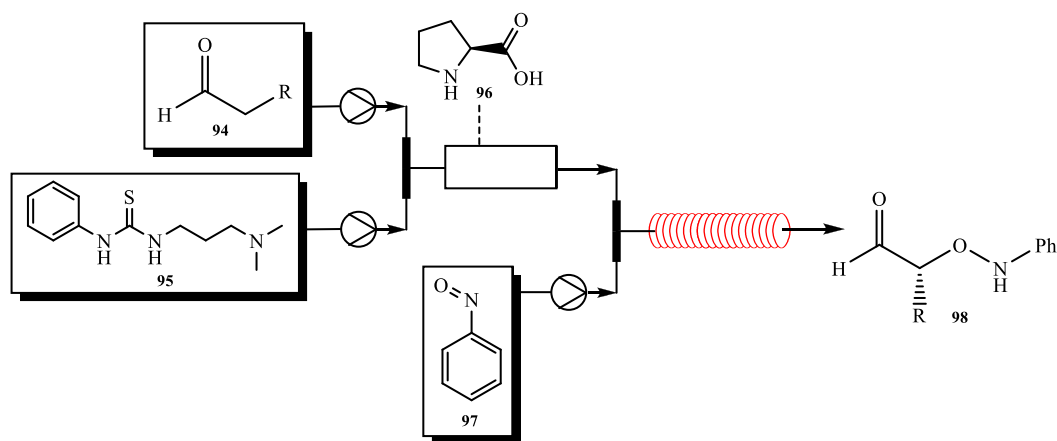


Рисунок 31 – α -Оксиаминирование альдегида [68]

Микрореактором, использованным в этих экспериментах [83], была реакторная система серии Vapourtec R, которая включает в себя насосы для ВЭЖХ для впрыска растворителя и реагентов, низкотемпературный трубчатый реактор, содержащий стеклянную колонку, заполненную 1 г L-пролина, низкотемпературный тefлоновый змеевик объемом 10 мл и трубчатый реактор, который позволяет каждый поток реагентов охладить перед смешиванием (рисунок 32). Эта базовая установка может быть адаптирована для использования с широким спектром других катализаторов путем замены пролина, например, комбинацией солей переходных металлов с хиральными лигандами [55, 82].

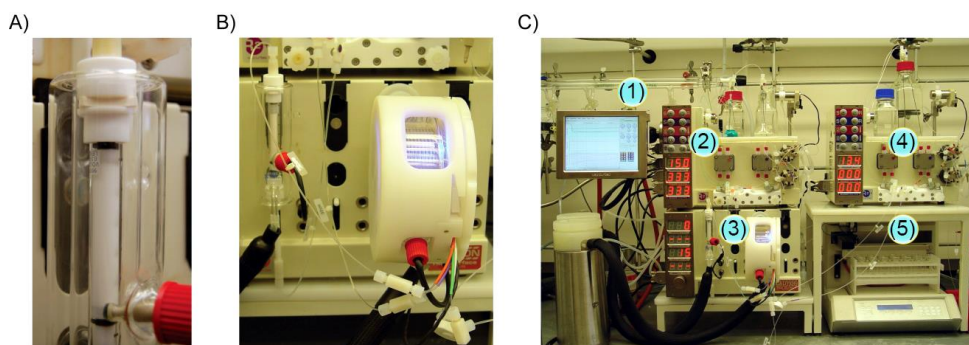


Рисунок 32 – Общая установка реактора. А) В стеклянную колонку Omnifit помещен 1 г пролина; Б) затем колонку помещают в один ряд с трубчатым спиральным реактором PDA емкостью 10 мл (3); С) компоненты подключены к насосам для ВЭЖХ (2, 4) для подачи растворителя и реагентов; реактор управляется компьютером (1) для того, чтобы скорректировать время подачи реагента и растворителя и сбора фракции (5) [82]; реакторная система серии Vapourtec R [83]

Известны случаи "домино-реакции" в системе, состоящей из нескольких аналогичных микрореакторов (рисунок 33) [55, 84]. Благодаря такой установке достигается высокая стереоселективность процесса при использовании L-пролина. Микрофлюидная система была разработана для поэтапной реакции присоединения по Михаэлю. В первом микрореакторе происходит первое добавление акцептора Михаэля, в результате чего образуется промежуточное соединение, которое затем реагирует во втором микрореакторе с другим акцептором Михаэля (например, ненасыщенным карбонильным соединением) и так далее, что приводит к последовательному образованию до четырех новых стереоцентров в молекуле субстрата. Конечная альдольная реакция приводит к образованию высокофункционализированного шестичленного кольца с шестью асимметрическими центрами.

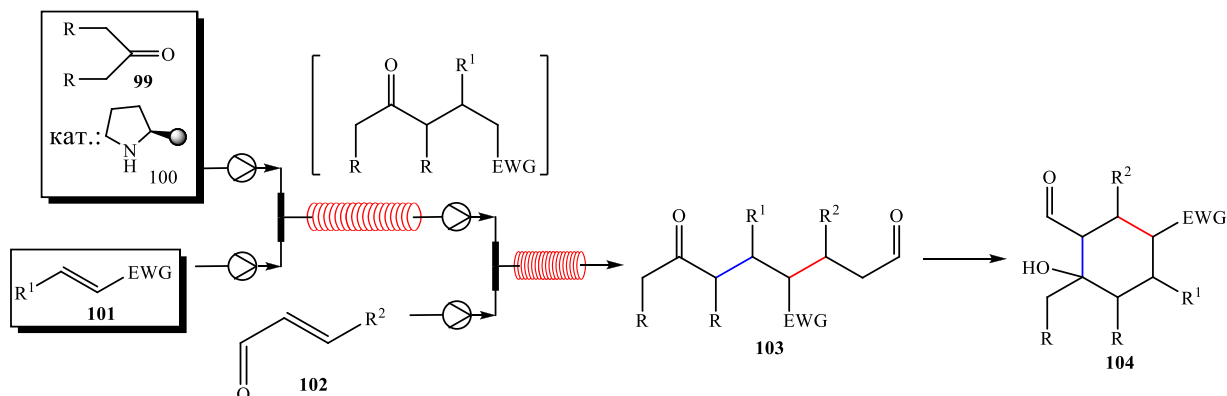


Рисунок 33 – "Домино-реакция"

Полностью интегрированная микрофлюидная система для асимметрического органокатализа и одновременного анализа полученных соединений методом масс-спектрометрии для проведения реакции Манниха с применением кислотных катализаторов Бренстеда был использован метод электрораспыления (рисунок 34). Энантиомерная чистота полученного в результате реакции продукта составила 70 %.

В процессе асимметрического аллилирования альдегида в условиях непрерывного потока удалось эффективно использовать катализатор — кислоту Бренстеда (рисунок 35).

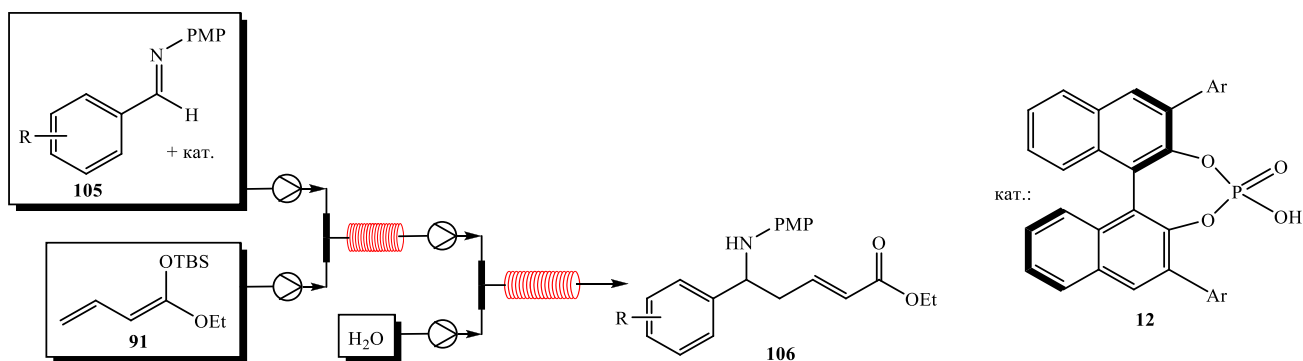


Рисунок 34 – Интегрированный реакционный аппарат для реакции Манниха [50]

Синтез катализатора включал сополимеризацию производного бинафтола со стиролом и дивинилбензолом, после чего проводилось фосфорилирование. Оптимизированная проточная система позволила синтезировать 4,6 грамма (*R*)-1-фенилбут-3-ен-1-ол **109** с энантиомерной чистотой 91 % в течение 28 часов непрерывного эксперимента [85].

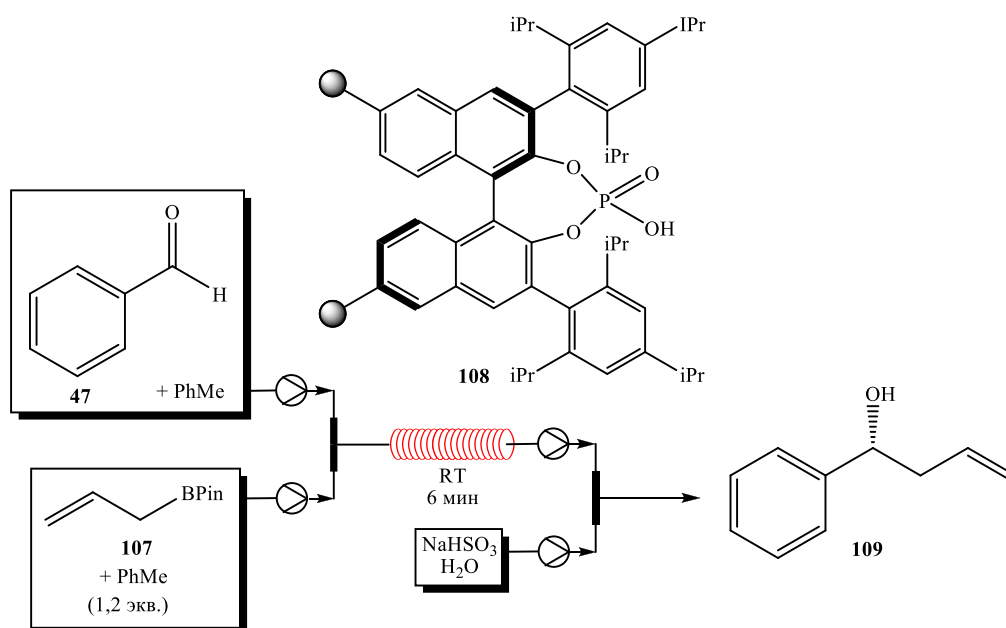


Рисунок 35 – Синтез (*R*)-1-фенилбут-3-ен-1-ола [85]

Асимметрическая альдольная реакция также проводилась в непрерывном потоке с использованием иммобилизованных пептидных катализаторов на основе производных пролина, иммобилизованных на смоле Меррифилда, содержащей 8% 1,4-дивинилбензола в качестве сшивающего агента [86] (рисунок 36). При оптимизированных условиях протекания альдольную реакцию *n*-нитробензальдегида **110** и циклогексанона **86** осуществляли при контроле инструментальных методов анализа в течение длительного времени. С помощью

этого метода за 30 часов было получено 4,87 г (производительность 0,16 г/ч) хирального альдоля **112** с высокой энантиомерной (97 %) и диастереомерной (92 %) чистотой.

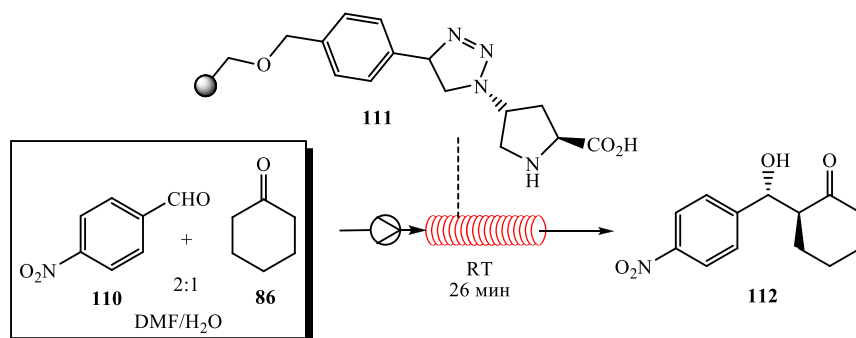


Рисунок 36 – Альдольная реакция с использованием привитого катализатора на основе пролина

Был разработан непрерывный поточный процесс для асимметрического синтеза хирального альдегида, ключевого хирального промежуточного продукта в синтезе (–)-пароксетина **116** (рисунок 37). Ключевой стадией процесса была энантиоселективная реакция Михаэля, которую проводили без растворителя в присутствии *цис*-4-гидроксидифенилпролинола на полистирольной матрице в качестве гетерогенного органокатализатора [87]. Отсутствие растворителя в сочетании с надежным катализатором позволило значительно увеличить производительность процесса с получением конечного продукта до 1 г/час. Этот процесс обеспечил высокую хемо- и стереоселективность при минимальном количестве отходов.

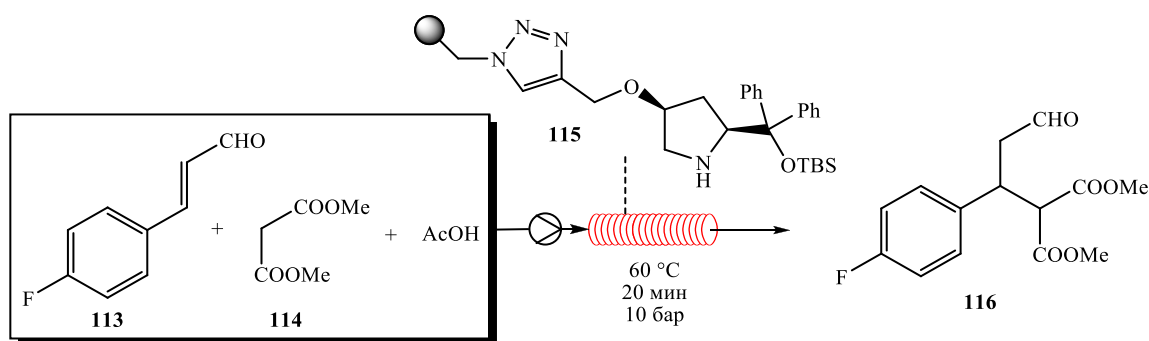


Рисунок 37 – Мультиграммовый непрерывный поточный органокаталитический синтез хирального альдегида [87]

В некоторых случаях были получены неудовлетворительные результаты по энантиоселективности, возможно, из-за длительного времени процесса при

относительно высоких температурах. Пандей и его коллеги [88] изучали присоединение 1,6-конъюгированных нитроалканов к *n*-хинонметидам в микрофлюидных условиях. В наиболее подходящих условиях протекания реакции (основание — DBU, растворитель — смесь ДМСО/PhMe в соотношении 98:2, скорость подачи потоков А и В составляла 5 мл/мин, выдержка длилась 10 минут при температуре 80 °С) с применением этилнитроацетата в качестве нуклеофильного реагента был получен целевой продукт с выходом 55 %. Сравнение эффективности периодического и непрерывного процессов для соединений **117** и **118** показывает в условиях микропотока лучшие выходы (80 %) продукта **119** (рисунок 38), что намного выше, чем в колбе (54 %) в течение более длительного времени (72 часа). Энантиоселективный вариант этой реакции проводили в микрореакторе с использованием 20 %-ного молярного раствора хинина или хинидина. Когда реакцию проводили при 80 °С, был получен продукт с выходом 51 % и 33 % соответственно, но в обоих случаях образовалась рацемическая смесь.

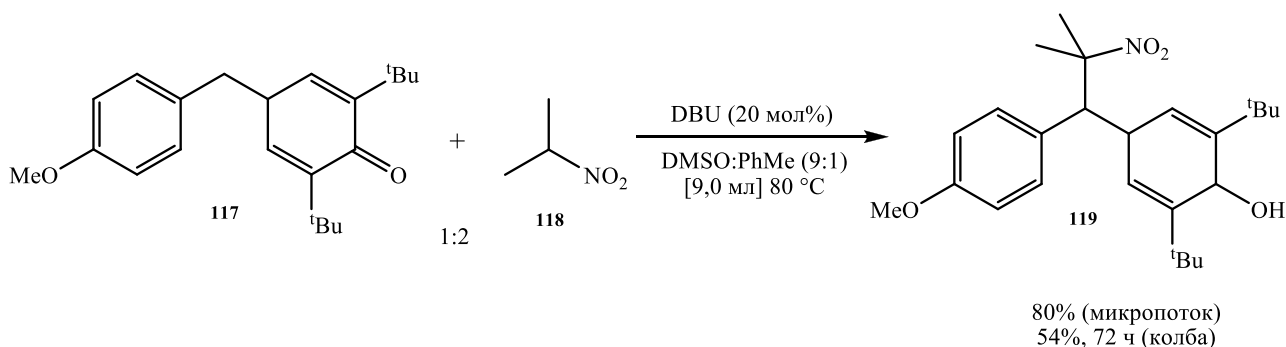


Рисунок 38 – 1,6-сопряженное добавление нитроэтилацетата к *n*-хинонметиду

Группа Бенальи использовала хиральный N-пиколилимидазолидинон **121** на твердом носителе в качестве эффективного гетерогенного органокатализатора для энантиоселективного восстановления иминов трихлорсиланом [89]. В условиях периодического использования повторно использованный иммобилизованный катализатор продемонстрировал селективность и активность, близкие к его гомогенному аналогу. Исследователи применили этот гетерогенный катализатор в проточной системе с конденсированным слоем для синтеза 1-(*m*-бензилоксифенил)-этиламина **122**, ценного хирального предшественника ряда веществ, таких как ривастигмин, ингибитор холинэстеразы, используемый для лечения болезни Альцгеймера (рисунок 39) [90]. В ходе 6-часового синтеза с последующей щелочной обработкой был синтезирован хиральный амин **122** с выходом 79-82 % при ee 77-83

%. Те же авторы использовали соответствующую стратегию восстановления трихлорсиланом с использованием гомогенных хиральных пиколинамидных катализаторов для периодического и непрерывного синтеза промежуточных продуктов в синтезе разагилина – средства при болезни Паркинсона и тамсулозина, используемого для лечения гиперплазии предстательной железы. В этих случаях умеренная энантиоселективность достигнута с использованием хиральных органокатализаторов, поэтому легко удаляемые хиральные вспомогательные вещества использовались в качестве элементов стереохимического контроля получения целевых энантиомерно-чистых аминосоединений.

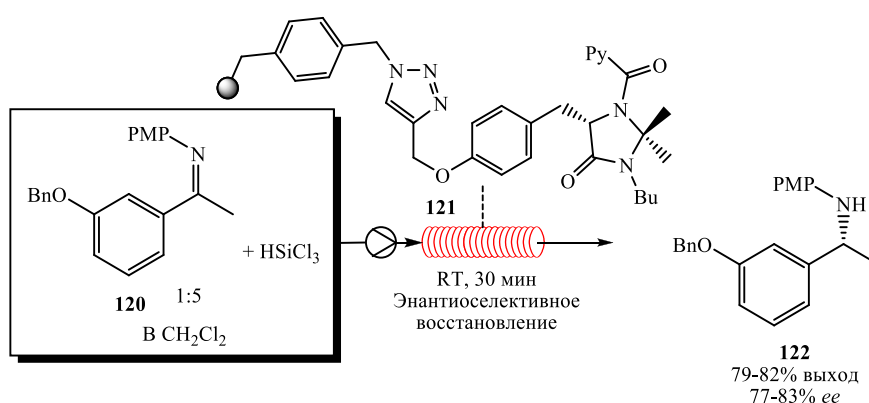


Рисунок 39 – Синтез хирального предшественника ривастигмина путем энантиоселективного восстановления в непрерывном потоке (PMP = *p*-метоксифенил)

Таким образом, энантиоселективный катализ часто используется для получения желаемого стереоизомера. По сравнению с обычными реакциями, в большинстве известных энантиоселективных каталитических реакций используются специально разработанные катализаторы, наиболее эффективные в конкретных реакциях. При этом многие проблемы решаются с помощью реакторов непрерывного действия, облегчающих точный контроль условий взаимодействия. С другой стороны, высокая чувствительность может препятствовать разработке непрерывных многостадийных процессов, поскольку поступающие примеси могут оказывать вредное воздействие на каталитический процесс. Кроме того, во многих из описанных реакций используются более низкие температуры в сочетании с довольно длительным временем реакции для достижения высокой энантиоселективности. Без изменения других параметров длительное время реакции обычно не зависит от условий потока потому, что слишком низкая скорость потока

может привести к неэффективному перемешиванию. Кроме того, поскольку большинство хиральных катализаторов дороги и содержат ценные переходные металлы, в идеале их следует использовать для вторичной переработки. Следовательно, хотя энантиоселективные периодические реакции успешны во многих промышленных установках, разработка энантиоселективных каталитических реакций в непрерывном потоке по-прежнему является сложной задачей, особенно учитывая более высокие стандарты стабильности [91].

В тоже время, микрофлюидные технологии предоставили возможность быстро протестировать множество параметров, включая температуру, выбор растворителя, концентрации реагентов, продолжительность реакции, количество катализатора, а также различные комбинации катализатор/реагент. Это позволило оперативно определить оптимальные условия, обеспечивающие высокую химическую и стереохимическую селективность. Выполнение реакций в режиме непрерывного потока приводит к заметному снижению временных затрат и повышению эффективности по сравнению с реакциями, проводимыми в традиционных лабораторных условиях. Энантиоселективность процессов, как правило, не ниже результатов, полученных в обычных условиях.

Таким образом, хотя органокатализ является хорошо зарекомендовавшей себя методологией, особенно для получения энантиомерно обогащенных соединений, он может расширить свои возможности при использовании в установке непрерывного действия. Использование проточной химии для каталитических реакций помогает преодолеть основную проблему, связанную с органокатализом: высокую нагрузку на катализатор. Более того, многие важные продукты, в частности предшественники физиологически активных соединений, могут быть легко получены в граммовых количествах с использованием хиральных органокатализаторов в реакторах непрерывного действия. Органокатализаторы, иммобилизованные на различных носителях, высокоэффективны и уже широко используются в лабораторной практике, что открывает новые подходы к их промышленному применению.

1.1.7. Химико-ферментативные реакции

Микрофлюидные технологии хорошо согласуются с принципами зелёной химии. Они позволили сократить количество используемых металлоорганических катализаторов и снизить потребление агрессивных растворителей. Кроме того, микрофлюидика помогает уменьшать количество стадий синтеза. Важным преимуществом является также возможность проведения реакций в мягких условиях с использованием систем, содержащих ферменты и живые клетки. Это способствует устойчивому развитию, создавая новые пути синтеза, улучшая регио- и стереоселективность, а также устраняя установку защиты и реакции их удаления, требующие иногда использования агрессивных реагентов. Микрофлюидные биореакторы, предназначенные для использования очень малых количеств веществ, решают проблему скрининга ферментативных реакций [92].

В исследованиях Шульца с сотрудниками [93], для проведения реакции получения диола **124** из эпоксида **123** использовался простой микрочип Т-образной формы (рисунок 40). Применение ферментов в качестве катализатора приводит к высокой стереоселективности процесса (до 95 % *ee*). Интересно, что микрочип был интегрирован с системой хирального электрофореза, что позволяло немедленно отделять и идентифицировать продукты реакции [93]. Соединения разделяли при pH 8,5 с использованием 50 ммоль/л боратного буфера, содержащего 15 ммоль/л *гептакис*-6-сульфато- β -циклодекстрина в качестве хирального компонента. В этих условиях продукт и аддукт могут быть одновременно разделены на соответствующие энантиомеры менее чем за 90 секунд. Для обнаружения анализируемых веществ использовалось детектирование флуоресценции с использованием лазера глубокого ультрафиолетового излучения (Nd : YAG, 266 нм).

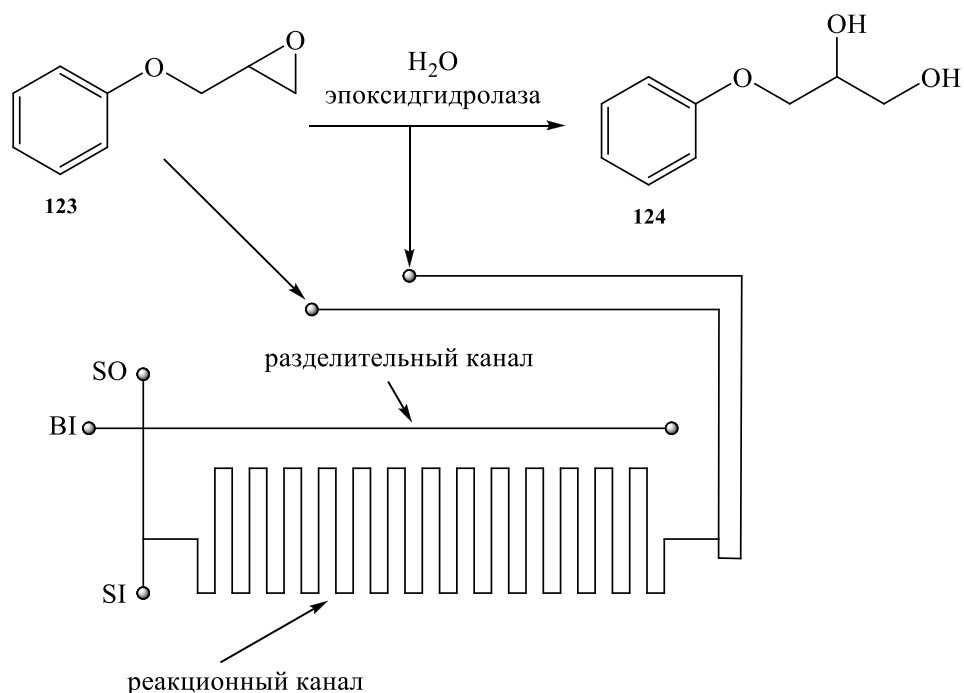


Рисунок 40 – Реакция раскрытия эпоксида **123**

В работе [94] изучается метод кинетического разделения рацемической смеси аминов **125-127** с помощью стереоселективного ацилирования, при этом в качестве ацилирующего агента используется этилацетат. Катализ реакции осуществляется разными иммобилизованными формами липазы В, выделенной из *Candida antarctica* (CaLB) (рисунок 41). Эксперименты проводились в микропоточном реакторе при температурах от 0 до 70 °C [94]. Эту реакцию с иммобилизованным CaLB в тех же условиях проводили в колбе. Авторы впервые продемонстрировали, что различные режимы иммобилизации фермента при катализируемом липазой кинетическом разложении рацемических аминов оптимальны для различных типов субстратов или условий реакции. Методы иммобилизации, ограничивающие подвижность фермента в сочетании с гибкими субстратами, были полезны для поддержания селективности и при повышенных температурах. С другой стороны, методы иммобилизации, ограничивающие подвижность фермента в сочетании с жесткими субстратами, приводили к низкой реакционной способности и селективности при низких температурах. Как показывает анализ образцов, для завершения разделения стереоизомеров в колбе требуется около 24 часов, тогда как время разделения в микрореакторе составляет всего 1 час.

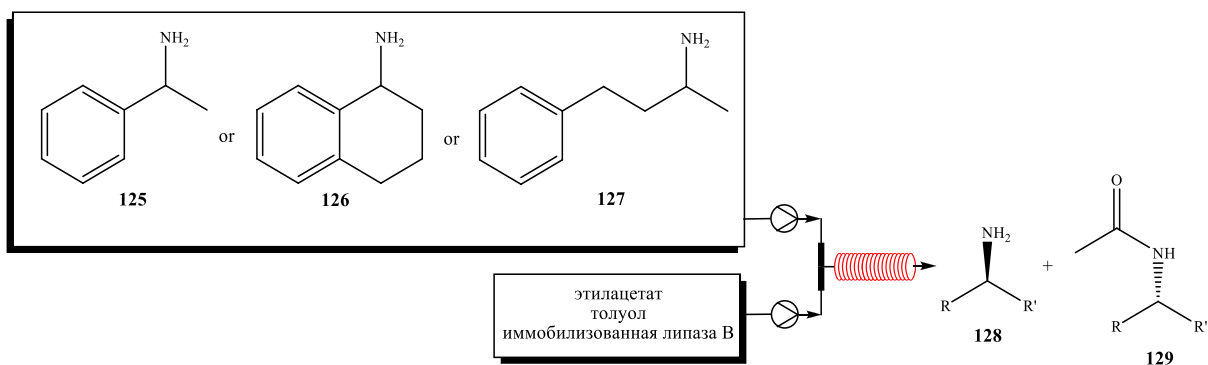


Рисунок 41 – Реакция ацилирования этилацетатом при катализе различными иммобилизованными формами липазы В [94]

В 2018 году Грубер и его коллеги сообщили [95] об удобном микрореакторном пути синтеза (2*S*,3*R*)-2-аминобутан-1,3,4-триола (ABT) - строительного блока для синтеза ингибиторов протеаз и детоксицирующих лекарств. Этот двухстадийный синтез и общая схема реактора представлена на рисунке 42. В ходе оптимизации условий реакции были получены желаемые параметры для успешной каскадной реакции.

Рассмотрим реактор первой ступени. Сыворотку с транскетолазой и субстрат вводят в верхнюю часть реактора, сконструированного из двух полиметилметакрилатных пластин. Так же показано устройство для смешивания продуктов первой реакции с сопутствующим субстратом в Y-образном соединителе для следующей стадии, катализируемой трансаминазой, которая вводится в центр установки. В целом, микрофлюидные технологии позволили сократить время реакции более чем на порядок и получить целевое соединение с более высокой чистотой.

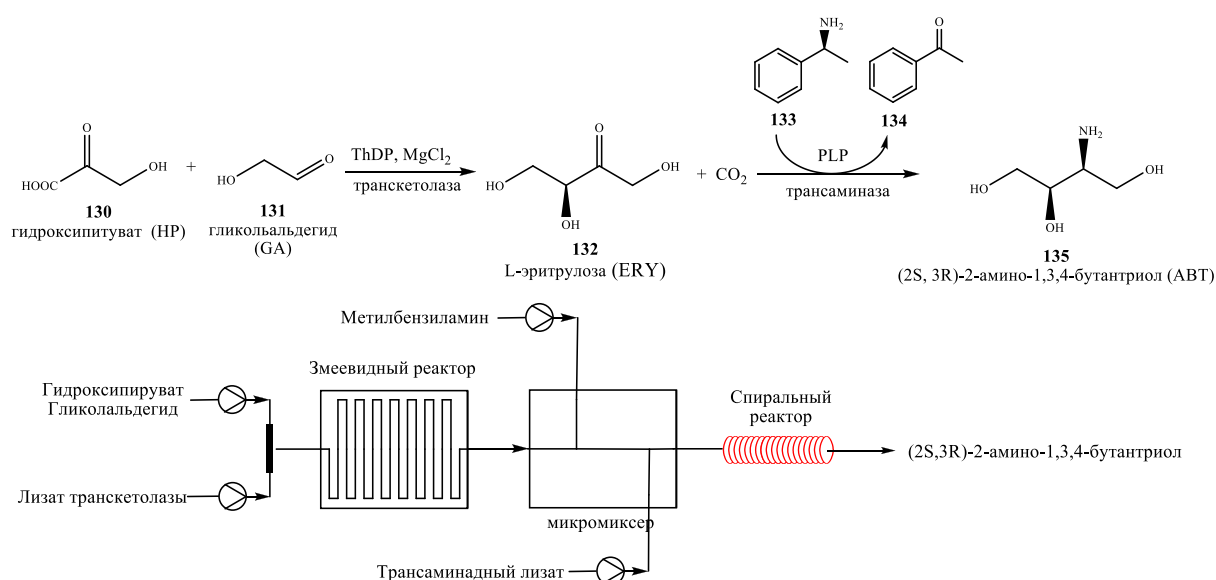


Рисунок 42 – Синтез ABT и общая схема реактора

В статье [96] обсуждается реакция ацилирования первичной гидроксильной группы производных уридина в проточном микрореакторе (рисунок 43) с использованием фермента липозима TLIM, полученного из *Thermomyces lanuginosus*. Полученные аналоги нуклеозидов, такие как азидотимидин, телбивудин и доксифлуридин, используются в медицине в качестве противовирусных и противоопухолевых препаратов. Предыдущие попытки осуществить этот тип синтеза включали другие ферменты, такие как CAL-B. Эта реакция требует длительного времени (24 часа) для достижения желаемого результата [97]. Реакцию проводили с различными субстратами. Выход сложных эфиров **3** составлял 80 – 99 % при следующих оптимальных условиях: растворитель ДМСО/трет-амиловый спирт 1:14; соотношение субстратов уридин/винилаурат 1 : 9; температура 30 °С; время реакции 30 минут в проточном микрореакторе (рисунок 44).

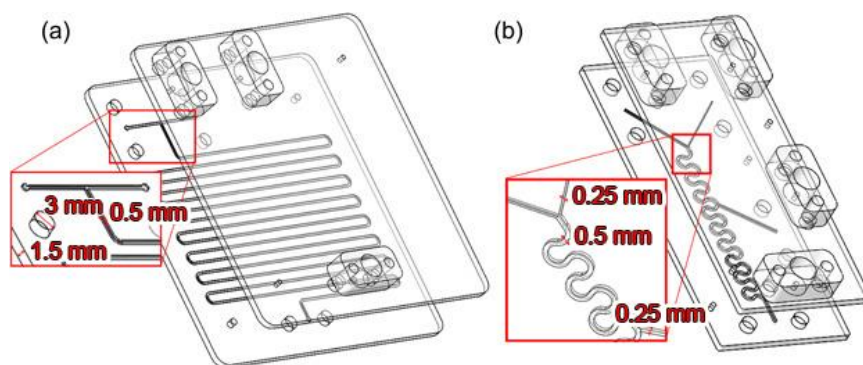


Рисунок 43 – Реакторы первой (а) и второй (б) ступеней
(Диаметры труб реактора варьируются от 0,25 до 0,5 мм) [95]

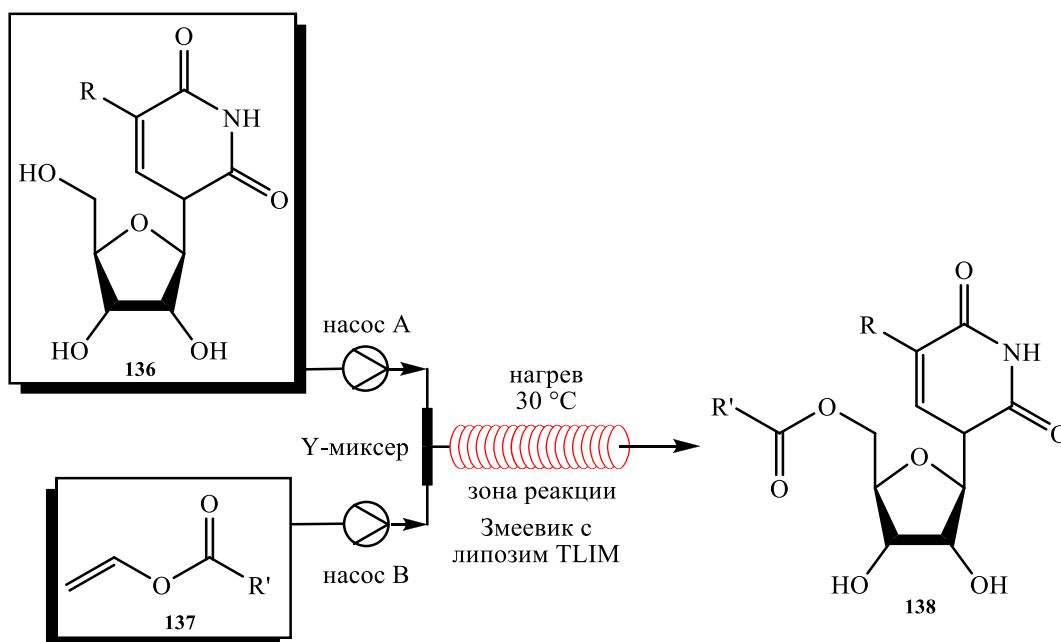


Рисунок 44 – Реакция ацилирования первичной гидроксильной группы в производных уридина [97]

Важно отметить, что, несмотря на широкое структурное и химическое разнообразие природных ферментов, относительно немногие из них были успешно применены в промышленных процессах. В исследовании, опубликованном в 2019 году [33], использовался метод направленной эволюции (DE), чтобы обойти это ограничение. DE – метод, имитирующий естественный отбор, был использован в сочетании с капельной микрофлюидикой, которая позволяет анализировать множество вариантов ферментов в сверхкороткие сроки, создавая таким образом новые ферменты с индивидуальными характеристиками. Разработка DE за последние годы высвечивает наиболее важные достижения в области требований к оптимизации ферментов, работающих с высокой производительностью.

Недавно был предложен микрофлюидный биореактор в качестве экологически чистой альтернативы традиционному ферментативному получению L-ДОФА и дофамина с соответствующими выходами 30 % и 70 % [98]. Кроме того, был проведен эксперимент с увеличением в 780 раз, чтобы достичь миллилитровых объемов при сохранении выходов и биокатализатора, как в его аналоге в микромасштабе. Эта схема примечательна снижением расхода реагентов за счет иммобилизации катализатора на среде-носителе, которую затем можно использовать в реакторе с уплотненным слоем, тем самым продлевая срок службы фермента.

Следует подчеркнуть, что время ферментативных реакций, проводимых в микрореакторах, сократилось в среднем на порядок – с нескольких дней до нескольких часов. Использование таких технологий открывает возможности для "автоматизации" науки [99]. Синергетическое сочетание искусственного интеллекта, низкой стоимости, высокой производительности и стандартизированного анализа может повысить эффективность разработки низкомолекулярных лекарственных средств [100].

1.2. Фотохимические, электрохимические и другие реакции

За последние 10 лет совместный фоторедокс- и органокатализ превратились в мощный синтетический инструмент. Макмиллан и его коллеги впервые продемонстрировали [101], что возможно разработать беспрецедентные синтетические подходы к хиральным молекулам, которые трудно реализовать с помощью традиционных стратегий.

Позже Нейман и Цейтлер сообщили о реакции между броммалонатом **139** и октаналем **140**, катализируемой имидазолидиноном Макмиллана (трифлатной солью) **141** в присутствии фотокатализатора эозина Y и 2,6-лутидина с образованием α -алкилированного альдегида **142** [102]. Были предложены две различные реакторные установки: одна с использованием технологии стеклянных микрореакторов и светодиодов с длиной волны 530 нм, а другая – полифторэтиленовой ВЭЖХ-трубки, намотанной на катушки вокруг люминесцентной лампы мощностью 23 Вт, погруженной в охлаждающую ванну (рис.45А). С помощью этой установки достигнуто оптимальное облучение при большом объеме и длине пробирки (объем 10,5 мл и длина реактора 21 м). Процесс, осуществляемый в проточных условиях, сохраняет высокую энантиоселективность, достигающую 87 %, при выходах продукта до 86 %. За счет более равномерного и эффективного воздействия облучения удалось повысить производительность в 107 раз по сравнению с выполнением реакции в периодическом режиме.

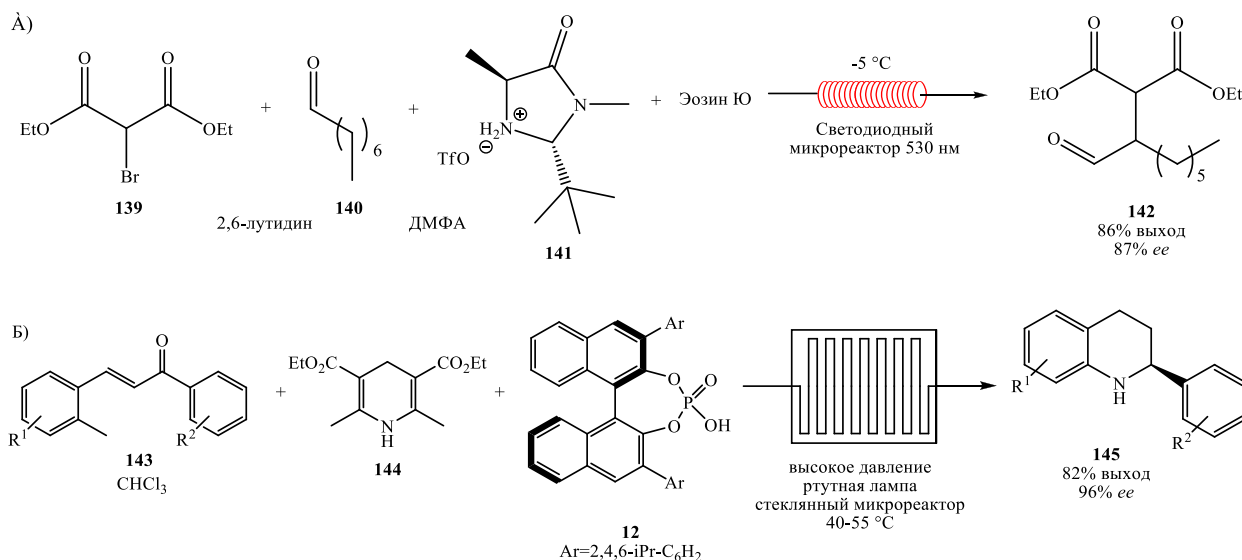


Рисунок 45 – Примеры фотоорганических преобразований в непрерывном потоке:

(а) Двойной катализ α -алкилированных альдегидов Макмиллана, оптимизированный для условий непрерывного потока [102]; (б) восстановительная каскадная циклизация [103]

В реакции органокаталитического каскадного гидрирования с фотоциклизацией и переносом, опубликованной Рупингом и Сутионо, в качестве реагентов использовались 2-аминохалконы, хиральная фосфорная кислота **12** в качестве катализатора и сложный эфир Ханцша **144** как восстановитель [103]. Для установки непрерывного действия использовался стеклянный микрореактор, погруженный в водяную баню с термостатируемым управлением. Ртутная лампа высокого давления, установленная рядом с ним, освещала реактор сбоку. Эта методология позволила получить исходя из легкодоступных 2-аминохалконов множество замещенных изохинолинов с очень высокими выходами и значениями *ee*. (рисунок 45Б). В частности, проточная установка продемонстрировала значительное повышение производительности за счет более эффективного облучения. Кроме того, непрерывное удаление продукта от воздействия источника облучения предотвращает его чрезмерное воздействие, которое может привести к нежелательным фоновым реакциям.

Эти два примера подчеркивают некоторые из основных преимуществ проточных фоторедокс-каталитических реакций: более эффективное облучение в реакционном сосуде, простота удаления накипи и непрерывное удаление продукта

из источника света во избежание побочных реакций (фотодеградации и/или других нежелательных процессов).

В 2021 году сообщалось о стереоселективной каталитической циклизации бис(енонов) в видимом свете, позволяющей легко перейти к энантиомерно обогащенным цикlopентанам [104]. Данная инновационная стратегия построения циклической системы использует фоторедокс-активацию ариленонов. Введение хирального фрагмента, такого как оксазолидиноны Эванса, в бис-еноновую цепь предлагает простой и удобный вариант стереоселективной циклизации, управляемой светом. После циклизации и удаления оксазолидинонов функционализированный 1,2-*транс*-циклопентан может быть выделен с хорошим выходом и энантиомерным избытком до 65 %. Когда реакцию проводили в непрерывном режиме, в самодельном спиральном фотореакторе, также наблюдались высокие выходы. Циклизация была успешно реализована и в мезореакторе, напечатанном на 3D-принтере, без изменения стереоселективности процесса (рисунок 46). Таким образом авторы реализовали возможность абсолютного контроля стереохимии продукта в безметалловой технологии получения цикlopентановых колец.

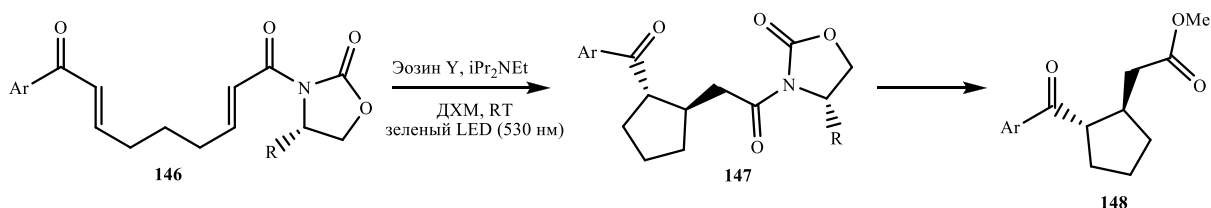


Рисунок 46 – Проточные фоторедокс-органокаталитические реакции

Исследовательская группа Terao [105] выполнила диастереоселективное [2+2]-фотоциклоприсоединение хирального циклогексенона **149** с цикlopентеном **150** с использованием микрореактора, оснащенного УФ-светодиодными лампами (рисунок 47). Высокий показатель конверсии при хорошей стереоселективности был достигнут даже при очень высокой концентрации реагента, в то время как в колбе при тех же условиях конверсия низкая. Это объясняется тем, что очень узкий реакционный канал в микрореакторе обеспечивает хорошее проникновение света в соответствии с законом Ламберта-Бера. Данный метод использовался как в лабораторных масштабах [105, 106], так и в промышленных процессах [107, 108, 109].

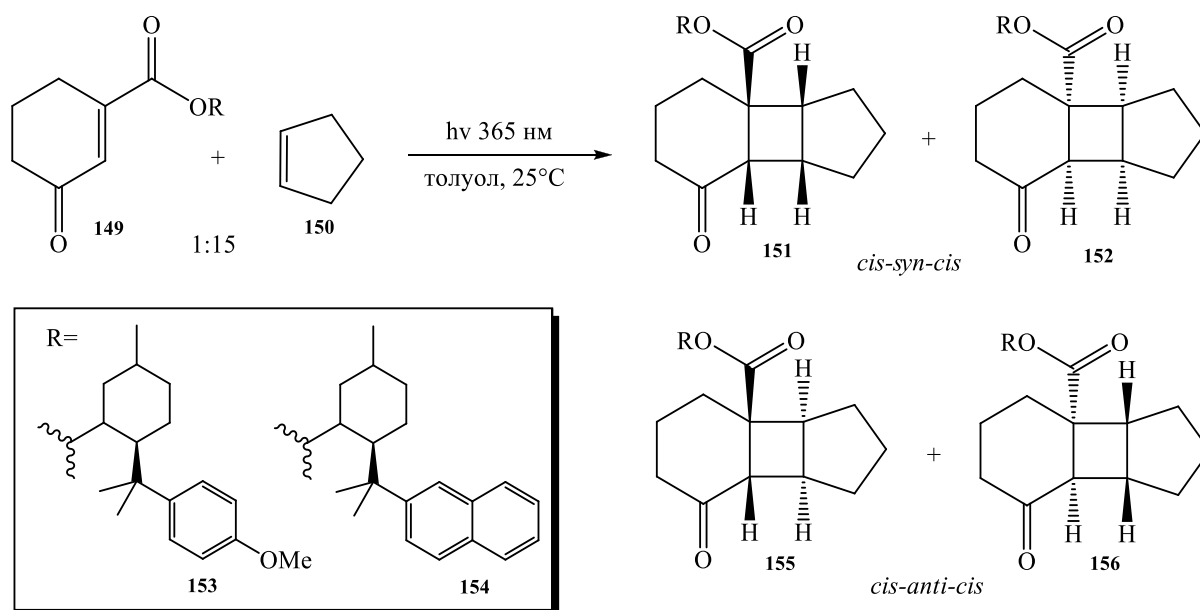
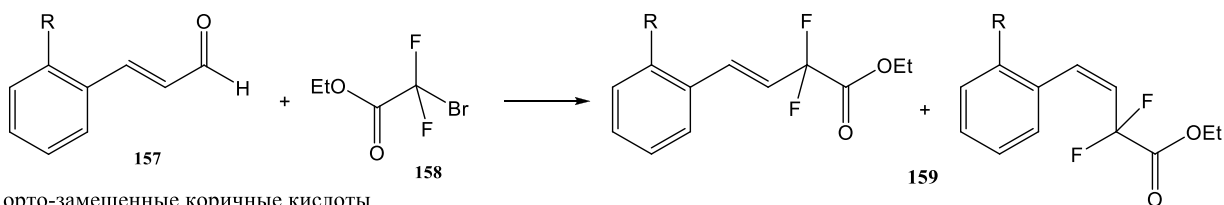
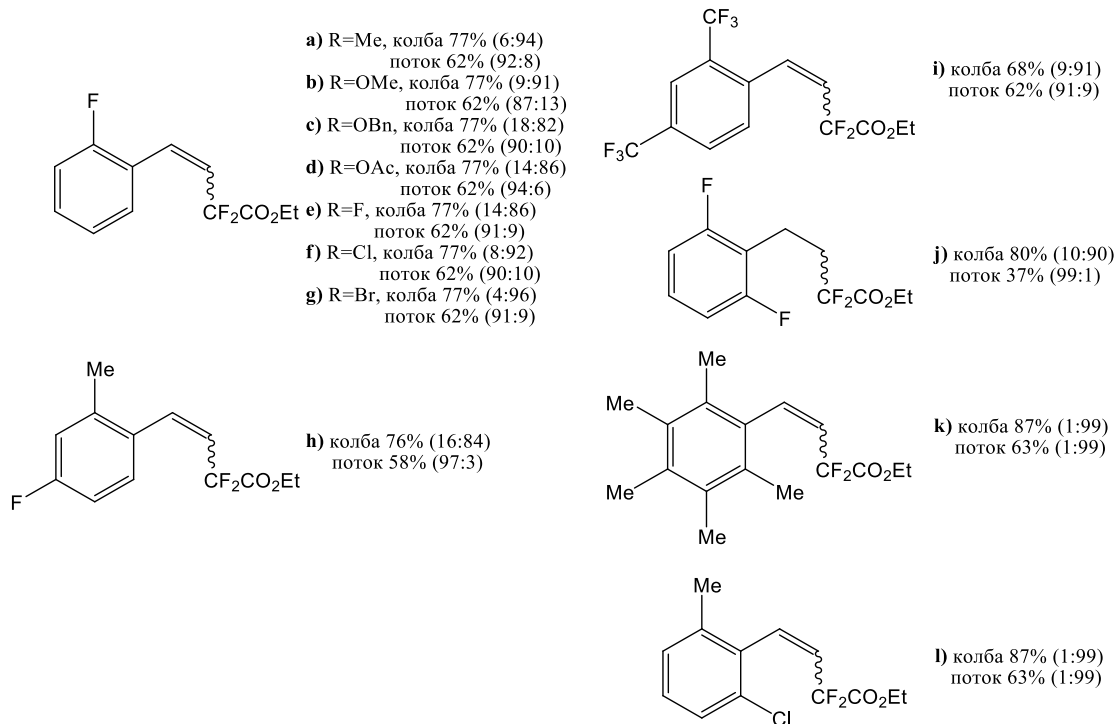


Рисунок 47 – Диастереоселективное [2 + 2] фотоциклоприсоединение хирального циклогексенона к цикlopентену

Вэй и его коллеги [110] опубликовали результаты исследования фотокаталитического декарбоксилирования α,β -ненасыщенных карбоновых кислот в видимом свете, приводящего к образованию хирального промежуточного продукта CBDC, который является ключевым этапом в полном синтезе (+)-эпигалькатина (рисунок 48). Лисецкий и Чарноцкий [111] улучшили общий выход двухстадийного процесса с 21 % (кварцевый элемент, облучаемый ртутной лампой среднего давления) до 65 % (фотомикрореактор непрерывного действия, облучаемый ультрафиолетовым светом).



орто-замещенные коричневые кислоты



β-замещенные коричневые кислоты

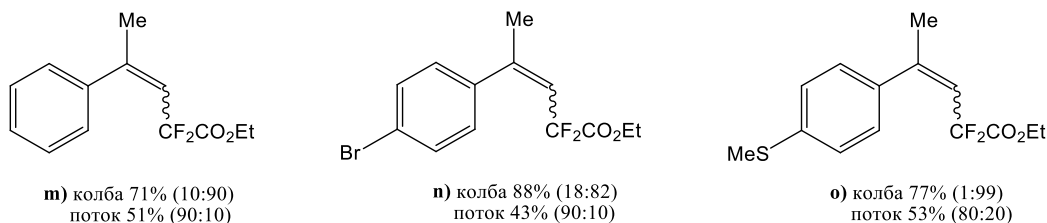


Рисунок 48 – Декарбоксилирующее дифторметилирование коричневых кислот

В последние годы был достигнут значительный прогресс в области реакций радикального дифторалкилирования, особенно тех, которые протекают посредством фоторедокс-катализа в видимом свете [110, 111, 112]. В качестве фотокатализатора использовался fac-Ir(ppy)₃. Для достижения высоких конверсий за короткое время использовались микрореакторы [113], которые позволяют ускорить фотокаталитические реакции благодаря улучшенным характеристикам массопереноса и профилю облучения. При оптимальных условиях реакции, с увеличенной загрузкой катализатора время реакции сокращается до 15 минут, что приводит к превосходной селективности (62 %, 92 : 8) [114]. При увеличении времени наблюдается рост количества продукта реакции, но стереоселективность

снижается. Были проведены исследования реакций орто-замещённых коричных кислот — как в колбе, так и в микрореакторе (рисунок 48). Результаты показали, что коричные кислоты с различными заместителями, подвергаются дифторметилированию с высокой *Z*-селективностью в колбе, в то время как соответствующий *E*-изомер может быть получен в микрожидкостных условиях. Большее предпочтение *Z*-изомеру наблюдалось по мере увеличения стерического объема заместителя ($F < Cl < Br$). Интересно, что, когда обе *орто*-положения были заняты объемными группами, наблюдалась высокая *Z*-селективность в обоих случаях.

Швейцарская исследовательская группа [114] провела непрерывную внутримолекулярную циклизацию галогеналкилзамещённых α -аминоэфиров с использованием эффекта «памяти хиральности», используя *бис*-(триметилсилил)амид лития в качестве основания и метил *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-(3-хлорпропил)-*D*-аланинат как модельного реагента. Параметры реакции, такие как температура, время выдержки, стехиометрия реагентов и концентрация, были оптимизированы для получения максимального выхода и энантиомерной чистоты циклизованного продукта. В оптимальных условиях производительность реакции достигает 11 граммов в час. Микрореактор обеспечивает лучший контроль температуры по сравнению со стандартными методами в колбе, что приводит к более мягким рабочим температурам и позволяет синтезировать продукт с высокой энантиоселективностью и полной конверсией аминокэфиров за несколько секунд пребывания в реакционном объеме.

Новая простая конструкция электрохимического микрореактора была описана в отчете за 2020 год [115], где он использовался для окисления производного *L*-пролина с использованием эффекта «памяти хиральности» при комнатной температуре в условиях непрерывного потока. По сравнению с периодическими процессами электросинтез органических веществ в микрожидкостных реакторах имеет определенные преимущества, поскольку обеспечивает более короткое время реакции, более легкую оптимизацию и масштабирование, более безопасные условия эксплуатации и высокую селективность (например, снижение переокисления). Проточные электрохимические реакторы также «обеспечивают высокое отношение поверхности к объему и позволяют исключить фоновый электролит благодаря очень

короткому расстоянию между электродами. Сравнение электрохимического окисления типа Hofer Moest при комнатной температуре в периодическом и проточном режимах показывает, что электролиз с непрерывным потоком обеспечивает хороший выход (71 %) и более высокий избыток энантимеров (64 %), чем при периодическом способе» [115]. Эти результаты показывают, что непрерывный поток способен выступать в качестве новой технологии асимметрического синтеза, заменяющей традиционные периодические электрохимические процессы.

Микрофлюидные системы были успешно применены для синтеза олигосахаридов, тем самым реализовав практический путь стереоселективного гликозилирования [116]. Этого удалось достичь благодаря эффективному перемешиванию, быстрому нагреву и охлаждению, строгому контролю температуры и времени выдержки, а также эффективному массообмену – все это обеспечивает идеальную кинетику реакции. В результате были получены ключевые синтетические промежуточные продукты для олигосахаридов в мультиграммовом масштабе, что в конечном итоге привело к синтезу олигосахаридов, связанных с аспарагином (N-гликанов), и липополисахаридов *Helicobacter pylori*.

Технология непрерывного потока была применена для разработки E-селективного синтеза β -хлорвинилкетонев путем ацилирования алкинов по реакции типа Фриделя-Крафта, которая предотвращает простую изомеризацию E в Z в условиях реакции, катализируемой AlCl_3 . По сравнению с периодическими реакциями (рисунок 49) этот метод обеспечивает быстрый, чистый, высокопроизводительный и стереоселективный путь синтеза E- β -хлорвинилкетонев **162** [117].

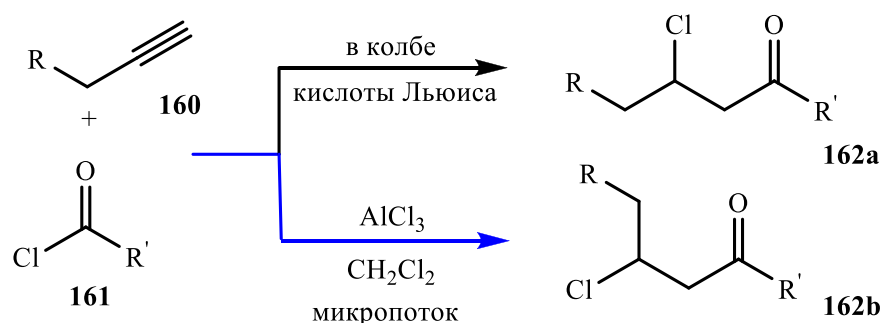


Рисунок 49 – Продукты реакции ацилирования алкинов

Таким образом, микрофлюидный подход распространяется на все большее число энантиоселективных процессов и в некоторых случаях позволяет проводить эффективные каскадные реакции, невозможные в других условиях.

1.3. Энантиоселективный анализ с использованием микрофлюидных технологий

Разделение и идентификация энантиомеров имеет большое значение в хиральном синтезе, но в то же время представляет серьезную проблему, поскольку большинство их химических и физических свойств идентичны. Существует целый ряд методов разделения стереоизомеров в лабораторных условиях, и сегодня одним из наиболее быстро развивающихся направлений в микрофлюидике является технология, сочетающая в себе разделение и идентификацию минимальных количеств энантиомерных молекул на одном чипе. Анализ хиральности с использованием миниатюрных чипов имеет ряд преимуществ: более короткое время (например, для сложного многомерного разделения), улучшенная компактность (может иметь решающее значение для проведения хирального анализа в пространстве) и упрощенное мультиплексирование и системная интеграция (применимо для быстрого скрининга энантиоселективных катализаторов) [118]. Технология хиральных чипов используется в таких областях, как высокопроизводительный скрининг в фармацевтике [119] и миссии по исследованию дальнего космоса [120].

Хиральное разделение на макроуровне обычно выполняется с помощью хроматографии с энантиоселективными стационарными фазами. Альтернативным методом разделения энантиомеров является превращение их в диастереомеры путем взаимодействия с подходящим хиральным соединением. Поскольку диастереомеры обладают неодинаковыми химическими и физическими свойствами, они могут быть разделены и идентифицированы обычными аналитическими методами. Одним из удобных миниатюрных методов разделения энантиомеров является капиллярный электрофорез (КЭ) с добавлением в электролит хиральных компонентов [16, 21, 121].

Технология "Лаборатория на чипе" включает миниатюрный капиллярный электрофорез, также называемый "электрофорез на микрочипе" (MCE), интегрированный в чип [97, 122]. Преимущества MCE включают не только меньшие размеры аналитических блоков и минимальное потребление пробы, но и улучшенную скорость анализа (секунды, а не минуты) [32]. Типичный чип для электрофореза состоит из двух стеклянных или полимерных пластин, соединенных сетью микрожидкостных линий в виде узких каналов с поперечным сечением 10-60 мкм. После подачи высокого напряжения на сеть, заполненную жидкостью, происходит электрофоретическое разделение. Стандартная схема чипа для электрофореза содержит длинный микрожидкостный разделительный канал, который пересекается с более коротким каналом для ввода образца. Для энантиомерного разделения в раствор электролита добавляют хиральный селектор, например, производные циклодекстрина, имеющие тороидальную структуру с внутренней гидрофобной полостью [112]. Селективность хирального разделения является результатом образования промежуточных диастереомерных комплексов хозяин-гость, отличающихся своей электрофоретической подвижностью. Другими хиральными компонентами электрофоретического разделения энантиомеров могут выступать краун-эфиры, неорганические и наноматериалы, металлоорганические соединения и белки. Другим методом идентификации энантиомеров без разделения является подход к их «хиральному обнаружению» за счет взаимодействия с поляризованным светом [41, 80]. Электрофорез на микрочипах использовался для хирального разделения пептидов [120, 123], нейромедиаторов [120, 124] и других фармацевтических препаратов [11, 41].

Обнаружение регистрируется оптическим (обычно флуоресцентным) датчиком [125], электрохимическими или масс-спектрометрическими детекторами [116]. При использовании короткого разделительного канала длиной в несколько миллиметров и высокого напряжения удалось достичь самой высокой скорости разделения хиральных соединений [126]. Этот метод позволил провести разделение аминокислот, меченных данзилфлуорофором, примерно за 800 мс. Так, смесь рацемических норвалина, глутаминовой кислоты и фенилаланина была энантиоселективно разделена за один проход в течение 3,5 секунд. Этот метод приемлен для хирального разделения различных фармацевтических препаратов, что

особенно важно для небольших количеств образцов, как недавно продемонстрировало обнаружение следовых количеств D-Asp и D-Glu в образцах мозга крысы и человека [127]. Эти результаты показывают огромные возможности технологии микрожидкостных чипов для значительного сокращения времени энантиомерного анализа, требуемого традиционными методами.

Аналитические методы, такие как двухмерная высокоэффективная жидкостная хроматография или двухмерный гель-электрофорез, предполагают многомерное разделение, поскольку одного измерения часто недостаточно для разделения энантиомеров. В статье [128] описано использование трехмерного поли (метилметакрилатного) микрожидкостного чипа с поликарбонатными наномембранами, которые автоматически открывались по заранее запрограммированному сигналу обнаружения. Сначала обычный электрофорез разделял аминокислоты в микрочипе, а затем хиральная мицеллярная электрокинетическая хроматография разделила за 10 минут все аминокислоты на энантиомеры. Электрохроматография – комбинация хроматографии и электрофореза, при которой используется стационарная фаза с иммобилизованным компонентом для хирального разделения. Известны модифицированные циклодекстрином полиакриламидные микрожидкостные чипы, используемые в качестве стационарной фазы для разделения энантиомеров аминокислот за две минуты [129].

Другой подход сочетает энантиоселективный синтез с анализом на кристалле, он может быть использован для получения диастереомеров с последующим стандартным ахиральным МСЕ. Это использовано для разделения энантиомеров аминокислот, когда флуоресцентное производное пиранозы служило одновременно реагентом для диастереомеризации и флуоресцентной меткой [130]. и все необходимые преобразования достигнуты на микрожидкостном чипе менее чем за две минуты.

По сравнению с упомянутыми методами аналитические устройства на основе микрофлюидной бумаги могут сразу решать несколько задач, используя одну полоску, что увеличивает скорость обнаружения и снижает стоимость [131, 132]. Такие устройства обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами, включая более быстрое время анализа, меньший расход реагентов и

образцов, более низкую стоимость, простоту эксплуатации и лучшую пригодность для обнаружения на месте. Однако приложения МСЕ нуждаются в дальнейшем совершенствовании и имеют некоторые ограничения для одновременного обнаружения нескольких аналитов. В зависимости от природы носителя они могут проявлять различную специфичность и чувствительность, приводящую к ложноотрицательным или ложноположительным результатам [133]. Тем не менее, бумажная микрофлюидика сделала доступными простые диагностические устройства и стала ключевой технологией, позволяющей проводить биомедицинские исследования [134, 135].

В области микротехнологий исследователям предоставлены мощнейшие инструменты, но успешный синтез энантиомерно чистых веществ требует высокой стереоселективности и химической эффективности процесса. Микрореакторы позволяют исследовать и оптимизировать асимметрический синтез, сокращая время реакции и нагрузку катализатора, но требуют инновационных стратегий иммобилизации катализатора для дальнейшего расширения их эффективности в условиях непрерывного потока. Технология непрерывного микропотока улучшает процессы асимметрического синтеза, сокращая время реакции и повышая стереоселективность.

Для проведения альдольной реакции применяются разнообразные органические соединения, например, триэтиламин, комплексы металлов, эффективно используемые для повышения селективности и скорости реакции. В настоящее время актуально направление по поиску высокоэффективных и простых катализаторов, на основе аминокислот, в частности производных пролина.

В области гидрирования пока большее распространение получили каталитические методы гидрирования с использованием в качестве катализаторов комплексов металлов, однако при переносе известных методов в микропоточные условия исследователи постоянно сталкиваются с экспериментальными трудностями, такими как закупорка катализатора, необходимость высокого давления водорода и пр. Поэтому актуален поиск других реагентов для использования их в реакции гидрирования проводимых в условиях микропотока.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во второй главе представлены и проанализированы результаты, полученные в процессе проведенных исследований. Она состоит из двух разделов.

Первый раздел рассматривает процесс синтеза 2-(4-аминофенил)-1H-бензоимидазол-5-амин восстановлением соответствующего нитроароматического субстрата в классических условиях, при проведении реакции в колбе и при использовании микропотока, а также восстановление ряда других нитроароматических соединений, на примере реакции восстановления показаны различия классических условий и микропотока за счет увеличения скорости перемешивания.

Второй раздел посвящен исследованию реакции альдольной реакции с использованием нитробензальдегидов и циклогексанона в условиях органокатализа различными аминокислотами. На примере реакции альдольной реакции также проводится сравнение периодического и непрерывного процесса.

В наше время фармацевтическая индустрия активно стремится к внедрению инновационных технологий [138-140]. Применение микрофлюидных методик открывает новые перспективы для ускорения различных процессов и их проведения в более мягких условиях [139, 140]. Это повышает эффективность и селективность реакций, сокращает временные затраты и минимизирует образование побочных продуктов [141], что важно для органической химии и химической индустрии [10, 18, 142]. Микрофлюидные подходы позволяют осуществлять реакции непрерывным образом в узких каналах, противопоставляя их традиционным периодическим реакторам [143]. Существенный прогресс в области течения химических процессов с использованием непрерывных технологий за последние годы значительно улучшил производство хирально активных веществ в крупных масштабах, соответствующих экологическим стандартам [12, 15].

2.1. Синтез производного 2-(арил)бензимидазола

Изложенный в данном разделе материал частично представлен в статье Pavlov P.A. Microfluidic dithionate reduction: A step forward in effective green chemistry / P.A. Pavlov, T.V. Bukharkina, N.A. Bystrova, O.N. Gorunova, M.S.

Oshchepkov, K.A. Kochetkov, A.S. Oshchepkov // Results in Engineering. – 2025. – Vol. 115. – P. 105602 [144]

Преобразование нитрогрупп в амины представляет собой ключевой процесс в органической химии, имеющий критическое значение для производства пестицидов, красителей и лекарственных препаратов. Превращение нитрогруппы в амино- происходит путем шестиэлектронного восстановления и может быть осуществлено различными методами.

Одним из простейших примеров является восстановление Бешана, при котором анилин промышленным способом синтезируют из нитробензола с использованием железа в присутствии небольшого количества соляной кислоты. Сегодня этот процесс в значительной степени заменен каталитическим гидрированием нитробензола. Однако такой подход вызывает опасения по поводу безопасности производства и подчеркивает необходимость технологического прогресса.

Таким образом, развитие науки и медицины, наряду с улучшением качества жизни, неразрывно связано с все более жесткими требованиями к чистоте и качеству целевых соединений, безопасности и эффективности. Это представляет собой неотложную задачу для разработки новых, высокотехнологичных и эффективных методов синтеза.

Одним из потенциальных решений этих проблем является применение микрофлюидных технологий. Микрофлюидика не только безвредна для окружающей среды, но и в целом ускоряет реакции и увеличивает выход продукта. Для сравнения эффективности различных методов исследователи обычно оценивают синтез хорошо известных и востребованных соединений в обычных условиях "периодического действия" по сравнению с микрожидкостными условиями.

В классических условиях периодического действия существует множество методов восстановления нитрогрупп в ароматических соединениях, при этом известные подходы включают водород и металлокомплексные катализаторы, а в последнее время и металлы на носителях. Эти методы были относительно успешно адаптированы к микрофлюидным технологиям, где могут быть использованы более мягкие условия реакции. Однако их применение остается

ограниченным из-за ряда проблем. В частности, высокая стоимость катализаторов (Pt, Pd, Ni), сложность их использования в микрофлюидных условиях (например, для нанесения покрытия на внутреннюю поверхность капилляра) и необходимость дополнительного оборудования из-за гетерогенной природы этих систем и/или необходимости введения восстановителя в газообразной форме (такого как водород). Несмотря на эффективность этих процессов, возникают дополнительные опасения относительно безопасности и воздействия на окружающую среду синтеза с участием тяжелых металлов и опасных реагентов, таких как гидразингидрат.

Существует множество методов восстановления нитрогрупп в ароматических соединениях в классических условиях периодического действия, включая использование водорода и металлокомплексных катализаторов, а в последнее время и металлов на носителях. Эти методы были относительно успешно адаптированы к микрофлюидным технологиям, позволяющим применять более мягкие условия реакции. Однако их применение остается ограниченным из-за ряда проблем. В частности, высокая стоимость катализаторов (Pt, Pd, Ni), сложность их использования в микрофлюидных условиях (например, нанесение покрытия на внутреннюю поверхность капилляра) и необходимость дополнительного оборудования из-за гетерогенной природы этих систем и необходимости введения восстановителя в газообразной форме (такого как водород). Восстановление водородом осложнено дороговизной катализатора и сложностью его использования в условиях микропотока; нанесение никеля Ренея на поверхность капилляра представляет собой сложную и затратную задачу; применение солей олова затрудняет контроль pH. Несмотря на эффективность этих процессов, возникают опасения относительно безопасности синтеза с участием тяжелых металлов и опасных реагентов, таких как гидразингидрат. Поэтому использование серосодержащих неорганических солей является наиболее приемлемым способом восстановления, поскольку позволяет осуществить плавный переход из классических в микрофлюидные условия. Однако подход с применением дитионита натрия, который позволяет селективно восстановить нитрогруппу, пока не использовался в условиях микропотока. В то же время применение микрофлюидной технологии не только экологично, но и

обычно позволяет существенно ускорить процесс и повысить выход целевых продуктов.

2.1.1. Синтез 2',4',4-триаминобензанилида в периодическом режиме

Производные бензимидазола, такие как 2-(арил)-бензимидазолы, имеют большое практическое значение. Они проявляют разнообразную физиологическую активность – от антимикробной до противораковой [145, 146]. Расчетные данные с использованием компьютерного дизайна лекарств подтверждают эффективность физиологического воздействия производных 2,5(6)-производных бензимидазола [147]. В тоже время 2-фенилбензимидазол является эффективным УФ-фильтром [148], ингибитором атмосферной коррозии стали. 2-Фенилбензимидазол-5-сульфоновая кислота широко применяется в косметике [148, 149]. Флуоресцентные зонды на основе красителей фенилбензимидазольного ряда используются в диагностике, составляют основу органических светоизлучающих диодов [150] и селективных датчиков определения сульфидионов в воде [151]. Главным направлением использования 5(6)-амино-2-(*пара*-аминофенил)-бензимидазола (ДАФБИ) является его применение в крупномасштабном производстве пара-aramидных волокон и волокнообразующих полимеров, известных своей высокой прочностью и устойчивостью к температуре, которые обладают уникальными характеристиками для создания специализированной продукции. Кроме того, ДАФБИ используется для изготовления аморфных пленок с выдающимися термическими и механическими свойствами. Использование ДАФБИ в качестве мономера для изготовления волоконных материалов предъявляет высокие требования к его чистоте и удалению примесей, поэтому способы его синтеза и методы контроля качества этого соединения постоянно совершенствуются [152]. Для синтеза 5(6)-амино-2-(4-аминофенил)бензимидазола (6) 4-нитробензойную кислоту (2) конденсируют с анилином (1), получая N-(4-нитробензоил)анилин (3). Затем проводят динитрование этого соединения, образуя N-(4'-нитробензоил)-2,4-динитроанилин (2',4',4-тринитробензанилид) (4) (рисунок 50).

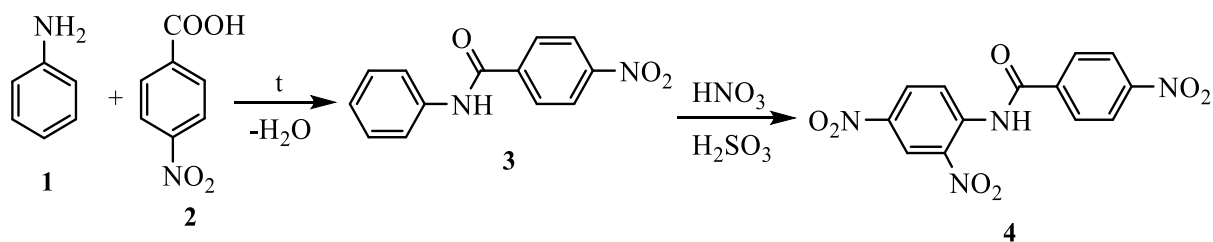


Рисунок 50 – Схема получения 2',4',4'-тринитробензанилид

Далее продукт динитрования восстанавливают с помощью гидросульфида натрия или аммиака до 2',4',4'-триаминобензанилида (5) (рисунок 51). Полученный триамин подвергают циклогидратации в среде соляной кислоты при нагревании, в результате чего получают целевой продукт – 5(6)-амино-2-(4-аминофенил)бензимидазол (6).

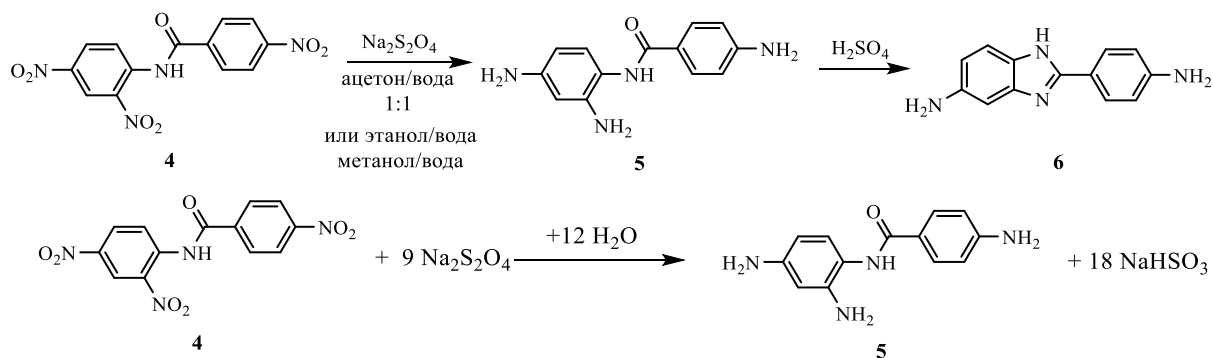


Рисунок 51 – Уравнение реакции и схема получения ДАФБИ с выходом 88-99 %

Ключевой стадией получения ДАФБИ является процесс восстановления 2',4',4'-тринитробензанилида (4) (рисунок 50). Была изучена возможность модифицирования важной промежуточной стадии получения ДАФБИ (6) – восстановления 2',4',4'-тринитробензанилида (4) до 2',4',4'-триаминобензанилида (5) проведением её с использованием дитионита натрия в микропоточных условиях (рисунок 50). Данный метод обладает потенциалом для существенного улучшения селективности и воспроизводимости процесса, а также сокращения времени реакции.

2.1.2. Анализ 2',4',4'-триаминобензанилид

На данном этапе работы была выполнена разработка методологического подхода для анализа производных аминобензанилида с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием

ультрафиолетового детектора, а также создание калибровочных кривых. С этой целью соединения, полученные в ходе реакции, подвергались дополнительной очистке с помощью метода флэш-хроматографии колонке с силикагелем. Полученные образцы использовались в дальнейшем как стандарты в разработке аналитических методик.

Анализ проводился методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) при температуре 35 °С с использованием колонки «ProntoSIL-120-5-C18 AQ» и УФ-детектора, настроенного на 220 нм. Оптимизация хроматографических условий проводилась с использованием программного обеспечения «Жидкостной хроматограф» от компании «Институт хроматографии ЭкоНова». Это обеспечило эффективное разделение всех компонентов анализируемых смесей. Образец вещества был растворен в ацетонитриле, затем разбавлен до нужной концентрации и после центрифугирования помещен в автодозатор.

На рисунке 52 показана идентификация пиков в реакционной смеси после восстановления производного нитросоединения. Для этого сравнили хроматограммы растворов отдельных соединений (рисунок 52б и 52в). Компоненты удерживаются примерно 4,1 и 5,5 минут соответственно. Качество разделения полученных пиков позволяет точно определять их количество даже в сложных многокомпонентных смесях.

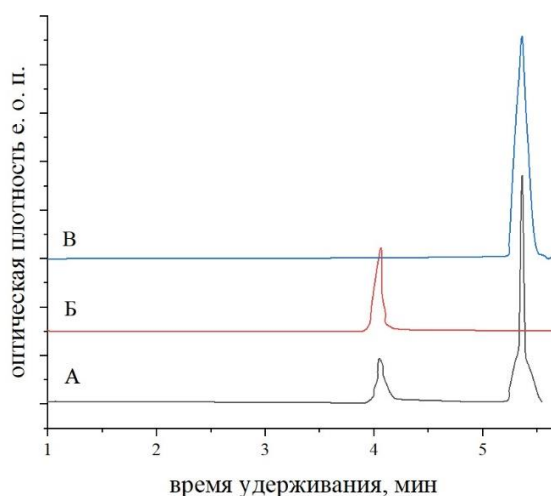


Рисунок 52 – Хроматограммы реакционной массы при восстановлении 2',4',4'-тринитробензанилида (4) (А), исходный субстрат - 2',4',4'-тринитробензанилид (4) (Б), целевой продукт - 2',4',4'-триаминобензанилид (5) (В)

Для обработки хроматограмм и выполнения количественного анализа использовали программное обеспечение MultiChrom, для этого были приготовлены градуировочные растворы стандартных веществ с концентрациями от 0,05 мг/мл до 1 мг/мл. В процессе калибровки использовали как минимум пять точек. Приведенный на рисунке 53 график является примером использованной градуировочной кривой.

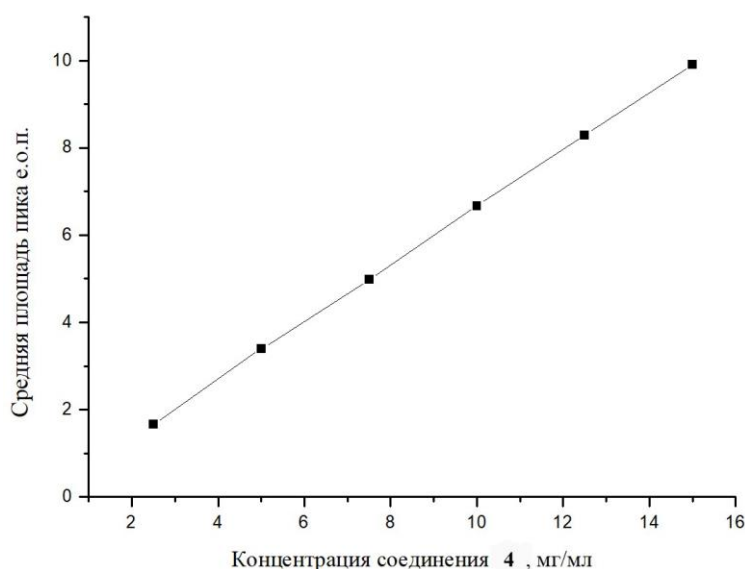


Рисунок 53 – Калибровочная кривая зависимости между концентрацией 2',4',4-тринитробензанилида (**4**) и площадью пика на хроматограмме характеризуется коэффициентом корреляции $R = 0,9996$.

Были составлены калибровочные кривые для всех изучаемых веществ. Концентрация анализируемого образца равна 0,5 мг/мл, что находится в пределах линейного диапазона этих кривых. Таблица 4 содержит аналитические характеристики изучаемых соединений.

Таблица 4 – Характеристики анализа соединений с использованием метода ВЭЖХ-УФ

№	Соединение	Время удерживания, мин	Средне-квадратичное отклонение*, мг/мл	Доверительный интервал, мг/мл	$R_{\text{корр}}$
1	4	4,06	0,0141	0,035	0,9993
2	5	5,46	0,0064	0,016	0,9996
*Величины СКО и доверительный интервал указаны для пробы 0,5 мг/мл					

Полученный промежуточный продукт далее превращали в аминоксоединение **3** посредством циклодегидрирования в водном растворе серной кислоты. Для дополнительной очистки его перекристаллизовали в 10%-ном растворе H_2SO_4 . Содержание соединения **3** в мономере было определено равным 99,97 мас.% с относительным стандартным отклонением $\text{Sr} \leq 0,05$ ($n=5$, $P=0,95$). Монокристалл соли был выращен из раствора 20%-ной серной кислоты по методу Татарского В.Б. из перекристаллизованного мономера. Таким образом, эффективность микропоточной технологии была продемонстрирована на промежуточной стадии синтеза 5(6)-амино-2-(п-аминофенил)бензимидазола (**6**).

Характеристики и свойства волокна зависят от чистоты и формы получения ДАФБИ, так как это влияет на физические свойства и стабильность мономера, что, в конечном итоге, отражается на качестве волокна. ДАФБИ известен своим полиморфизмом; существует три кристаллические модификации с разными температурами плавления. Полиморфизм в мономере может вызвать появление полиморфизма и в полимере, что негативно сказывается на механических свойствах арамидных волокон. Точная структура основной высокоплавкой модификации кристаллогидрата ДАФБИ до сих пор не установлена и требует дополнительных исследований с использованием методов спектроскопии и ДСК. Поэтому предпринятое и осуществленное рентгеноструктурное исследование ДАФБИ также является актуальным и важным.

Анализ структуры методом рентгеновской дифракции выполняли на приборе Bruker SMART-1000. Исследование при температуре 100К выявило, что данная соль образует дигидрат и кристаллизуется в центросимметричной триклинной пространственной группе $P-1$. В данной структуре присутствуют две независимые структурные единицы ($Z=4$, $Z'=2$). Основные кристаллографические параметры и характеристики уточнения соли приведены в приложении таблица 3-5.

Рентгеноструктурный анализ проведен проф. Лысенко. К. А. (МГУ)

Длины связей и валентные углы в двух независимых катионах **A** (рисунок 54) и **B** (рисунок 55) фактически не отличаются (см. приложение таблица 3-5). Угол разворота арильного заместителя в катионах составляет 11° . В обоих

катионах протонированы атомы азота бензоимидазола и атомы азота аминогруппы N(3) (N(3')).

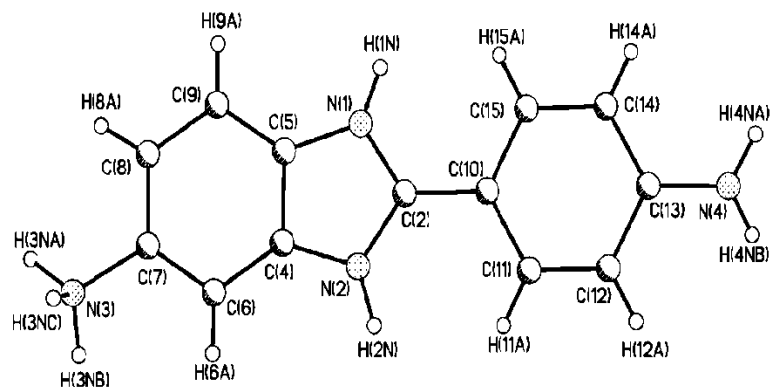


Рисунок 54 – Общий вид и нумерация атомов одного из катионов **A**

Катион анионные взаимодействия объединяют стопки катионов **A** и **B** в слои, параллельные кристаллографической плоскости **ac**, которые чередуются друг с другом, объединяя катионы в трехмерный каркас (рисунок 63).

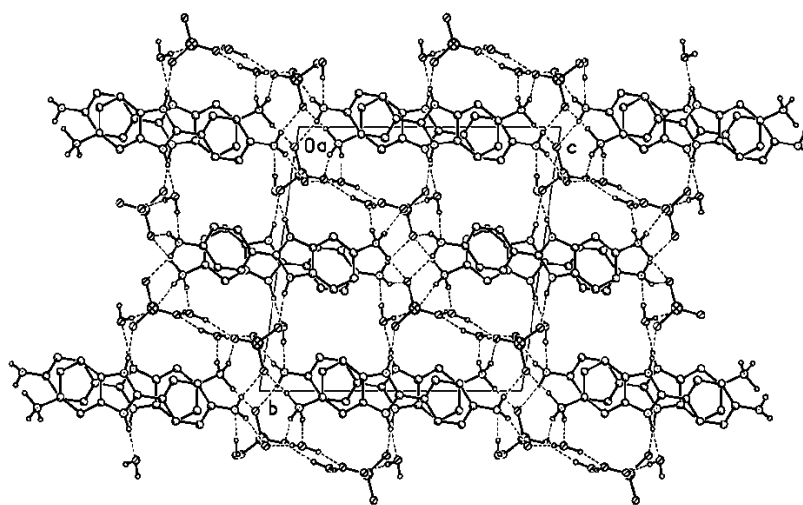


Рисунок 55 – Н-связанный трехмерный каркас в кристалле соли

Можно полагать, что такие трехмерные ассоциативные взаимодействия сохраняются и в полимерных структуре, что является одной из возможных причин уникальных прочностных свойств арамидных волокон. Основные геометрические параметры Н-связей приведены в приложение 3 в таблицах 1-4.

2.1.3. Синтез 2',4',4'-триаминобензанилида с применением микрофлюидного реактора

В лабораторных условиях проводилось восстановление исходного нитросоединения 2',4',4'-тринитробензанилида до 2',4',4'-триаминобензанилида с использованием микрофлюидной установки с Т-образным смесителем (Схема установки представлена на рисунке 56). Экспериментальные параметры, такие как соотношение и концентрация исходных веществ, температура и скорость потока, были подобраны экспериментальным методом. Раствор А содержал 0,05 М 2',4',4'-тринитробензанилида (**4**) в ацетоне, а раствор Б – 0,5 М раствор дитионита натрия в воде. Растворы подавали с помощью поршневых дозаторов и регулировали скорости потока в диапазоне от 0,1 до 2 мл/мин, температуру реакции поддерживали в пределах 20-45 °С, а соотношение реагентов регулировали от 1:3 до 1:10 моль. Далее растворы смешивались в Т-образном смесителе. Для проведения реакции была выбрана оптимальная скорость потока 0,333 мл/мин (время нахождения в капилляре 1,5 мин). Дальнейшие исследования показали, что при скорости ниже 0,222 мл/мин и следующих условиях: концентрация нитросоединения более 0,05 мг/мл, концентрация дитионита натрия 0,5 мг/мл, длина капилляра 1 метр, происходит закупорка капилляра. После завершения реакции растворитель удаляли и проводили анализ методом ЯМР и ВЭЖХ.

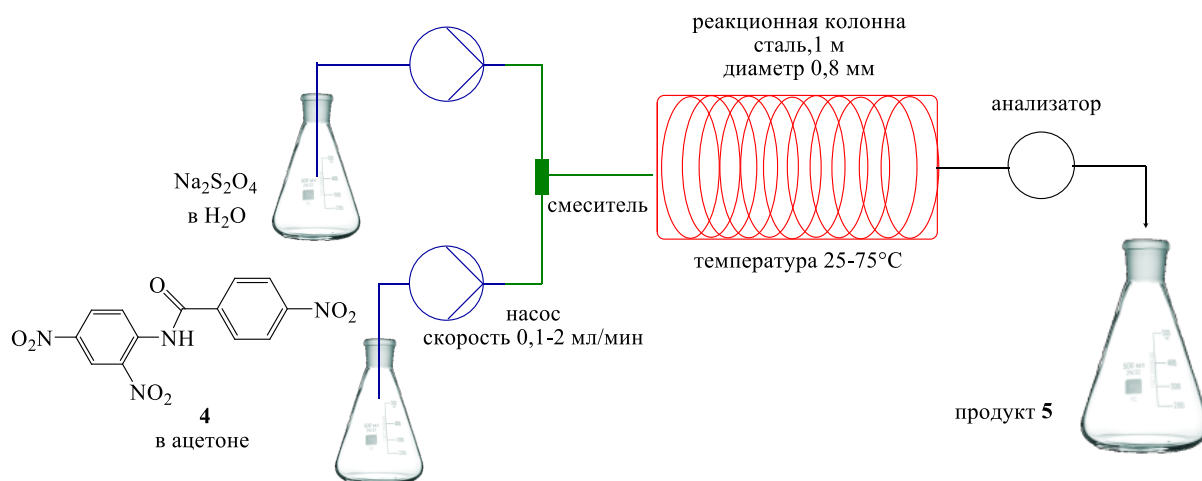


Рисунок 56 – Лабораторная микрофлюидная установка для восстановления дитионитом натрия

Восстановление исходного нитросоединения, 2',4',4'-тринитробензанилида (**4**), до 2',4',4'-триаминобензанилида (**5**) проводили в реакторе периодического

действия (колбе) и микрореакторе Qmix (рисунок 56). Параметры эксперимента оптимизировали эмпирически, изменяя соотношение исходного нитросоединения к восстановителю, их концентрации, температуру и скорость потока (таблица 1). Одним из ключевых показателей эффективности реактора является интенсивность (Space Time Yield, STY). Этот параметр отражает количество продукта, образующегося на единицу объема реактора за единицу времени.

Таблица 1 – Оптимизация восстановления 2',4',4'-тринитробензанилида **1** в условиях микропотока

№	Температура, °C	Время, мин.	Соотношение 1 : Na ₂ S ₂ O ₄	Выход, %	STY, моль/(л·ч)
1*	20	14400	1 : 10	97±1	0,049
2*	60	14400	1 : 10	88±1	0,044
3	20	45	1 : 10	97±1	3,894
4	20	90	1 : 10	97±1	1,947
5	20	45	1 : 5	94±1	3,773
6	20	90	1 : 20	97±1	1,947
7	20	180	1 : 10	-	-
8	45	45	1 : 10	91±1	3,653
9	45	90	1 : 10	91±1	1,826
10	45	180	1 : 10	-	-
*Восстановление в колбе					

В результате исследований параметры восстановления нитросоединения были оптимизированы путем эмпирического варьирования соотношения исходного нитросоединения к восстановителю, их концентраций, температуры и скорости потока. Интенсивность процесса, измеряемая как производительность установки на единицу объема реактора, играет существенную роль при сравнении различных технологических подходов. Максимальные выходы целевых соединений при данных условиях представлены в таблице 1.

2.1.4. Сравнение двух подходов

Одним из основных показателей эффективности работы реакторов является объемно-временной выход (STY) [153]. Этот параметр показывает количество продукта, образующегося в единице объема реактора за единицу времени:

$$STY = \frac{\text{Количество вещества, моль}}{\text{объем реактора, л} \cdot \text{время процесса, ч}} \quad (1)$$

Для реакции в колбе с концентрацией с выходом 0,039 моль (теоретический выход 0,0407 моль) продукта в течение 4 часов в колбе объемом 1 л (заполнение колбы 70 %) при 1000 об/мин:

$$STY = \frac{0,039 \text{ моль}}{0,7 \text{ л} \cdot 4 \text{ ч}} = 0,014$$

Для проточной реакции с выходом 0,0011 моль (теоретический выход 0,00116 моль) за 15 минут при комнатной температуре:

$$STY = \frac{0,0011 \text{ моль}}{0,02 \text{ л} \cdot 1,8 \text{ сек}} = 0,225$$

Было установлено, что применение микрофлюидного подхода позволяет достичь максимального выхода продукта при комнатной температуре и скорости потока 0,333 мл/мин, что соответствует времени пребывания реагентов в микрореакторе 1,5 минут и соотношению реагентов 1:10 (таблица 1 № 3). При этих условиях эффективность реакции достигала 97 %. При температурах выше комнатной наблюдалось снижение выхода продукта вследствие разложения восстановителя, тогда как слишком низкие скорости потока приводили к риску закупорки капилляров.

Для сравнения, восстановление соединения **4** проводили также в 1-литровой колбе с использованием идентичных соотношений реагентов и растворителя. В ходе эксперимента варьировали скорость перемешивания (100–1000 об/мин, лопастная мешалка) и концентрации реагентов (таблица 2). Максимальный выход продукта **5** при периодическом восстановлении нитросоединения **4** был достигнут через 4 часа при 20 °С и составил 97 %, при этом интенсивность процесса составила 0,05 моль/(л·сек). Повышение

температуры синтеза до 60 °С приводило к уменьшению выхода на 10%, что обусловлено термической нестабильностью дитионита натрия.

Таблица 2 – Влияние скорости перемешивания на восстановление соединения **1** в колбе (результаты приведены в долях от начального значения)

Время реакции, мин	Концентрация соединения 1						
	0,1 М					0,156 М	0,07 М
	100 об/мин	300 об/мин	500 об/мин	750 об/мин	1000 об/мин	1000 об/мин	1000 об/мин
	1						
1	1	1	1	1	1	1,56	0,7
60	0,93±0,01	0,93±0,01	0,93±0,01	0,81±0,01	0,79±0,01	1,35	0,60
90	0,88±0,01	0,86±0,01	0,86±0,01	0,69±0,01	0,64±0,01	1,15	0,26
120	0,83±0,01	0,79±0,01	0,75±0,01	0,58±0,01	0,52±0,01	1	0,16
150	0,74±0,01	0,68±0,01	0,60±0,01	0,47±0,01	0,42±0,01	-	-
Вносимая мешалкой мощность, Вт	0,015	0,038	1,53	4,89	10,99	-	-
Критерий Рейнольдса	$2,08 \cdot 10^4$	$6,26 \cdot 10^4$	$1,04 \cdot 10^5$	$1,57 \cdot 10^5$	$2,09 \cdot 10^5$	-	-

Применение микропоточного процесса позволило получить на 30 % больше продукта за 2 часа по сравнению с синтезом в 1-литровой колбе. Ход реакции отслеживали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (таблица 2б, рисунок 57а). Структурные характеристики всех синтезированных соединений были установлены посредством современных методов физико-химического анализа.

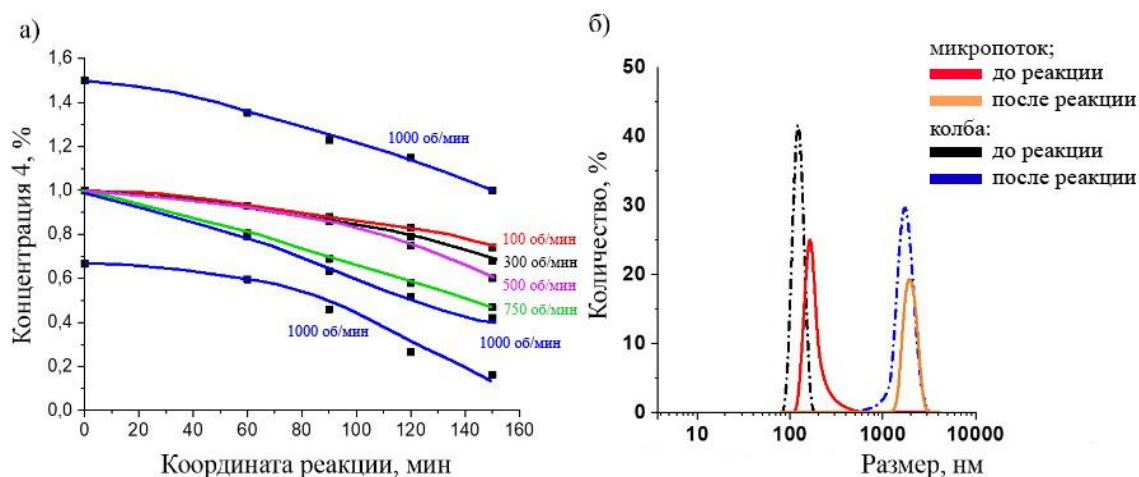


Рисунок 57 – а) Зависимость концентрации соединения **1** от скорости перемешивания. б) Данные о распределении частиц по размерам, определенные методом DLS. Пунктирная линия – данные для условий замеса, сплошная линия – микрофлюидные условия

При добавлении субстрата в растворитель образуется стабильная эмульсия. Вероятно, скорость реакции ограничена не столько взаимодействием реагентов, сколько скоростью растворения исходных соединений. Характерная форма кривой процесса восстановления (рисунок 52a) подтверждает, что этот гетерогенно-фазовый процесс существенно ограничен растворением эмульгированных частиц. Следовательно, наблюдаемая скорость превращения реагента зависит от скорости перемешивания и соответствующего размера частиц.

Действительно, при различных начальных концентрациях и различной скорости перемешивания (рисунок 52a) наблюдается ускоренное изменение концентрации исходного соединения с течением времени. Это говорит о том, что растворение и химическая реакция происходят одновременно. Таким образом, скорость химического превращения зависит не только от уменьшения концентрации реагентов, но и от степени диспергирования и растворения исходного материала, что увеличивает удельную площадь поверхности контакта между подложкой и растворителем. Следовательно, уменьшение размера частиц, которое увеличивает площадь поверхности взаимодействия, является критическим ограничивающим фактором, влияющим на скорость реакции в колбах периодического действия.

Для подтверждения этой гипотезы были проведены измерения размера частиц с использованием прибора ZETASIZER Nano-ZS и программного обеспечения Zetasizer (рисунок 52b). Исследование показало, что в классических условиях средний размер частиц составляет примерно 100 нм. После пропускания раствора через капилляр средний размер частиц увеличивается до 150 нм, в то время как их общее количество уменьшается.

В ходе реакции наблюдается резкое увеличение размера частиц, возможно, из-за агрегации более мелких частиц, достигающее 1700 нм. Одновременно их количество уменьшается на 30-40 %. Аналогичная тенденция наблюдается и в условиях микропотока, однако содержание частиц значительно ниже, чем в системе периодического действия. Увеличение размера частиц в микропотоке связано с их агрегацией и коагуляцией, вызванными интенсивным смешиванием и столкновениями. Это, согласно литературным данным, способствует росту

активных центров и улучшает контакт реагентов, что приводит к увеличению скорости химической реакции, что косвенно подтверждается увеличением размера частиц в растворе по данным DLS [154, 155, 156, 157]. Присутствие наночастиц или микрочастиц способствует значительному улучшению массопереносу в микрореакторах. Особенно заметно это влияние в многофазных жидких системах, которые часто применяются в микрореакторных технологиях. Это открывает новые возможности для интенсификации химических процессов[157].

Полученные данные указывают на то, что неоднородность реакционной смеси существенно влияет на скорость реакции. Уменьшение количества частиц после прохождения через капилляр ускоряет реакцию. Другим важным фактором в периодических реакциях является интенсивность перемешивания, которая соответствует затратам энергии, поступающим в систему. Мощность, подаваемая мешалкой в реакционную смесь, в первую очередь определяется такими параметрами, как критерий Рейнольдса, частота вращения мешалки и ее геометрические характеристики.

В эксперименте использовался стандартный аппарат объемом 1 литр с мешалкой диаметром 7 см с тефлоновыми лопастями. Скорость вращения варьировалась от 100 до 1000 об/мин. Мощность, затрачиваемая лопастью мешалкой на реакционную смесь в расчете на литр жидкости, составляла от 0,015 до 10,988 Вт.

В микропроточных системах интенсивность перемешивания оценивается иначе по сравнению с обычными реакторами. Мощность, характеризующая гидродинамическое воздействие в микропроточных реакторах, в первую очередь определяется скоростью потока, диаметром канала (или эквивалентным гидравлическим диаметром) и вязкостью среды (таблица 3). Для простых и идеализированных систем (например, ламинарного течения в цилиндре или между плоскими пластинами) градиент давления может быть определен с помощью уравнений гидродинамики, таких как уравнение Навье–Стокса. Это уравнение применимо к установившемуся ламинарному течению в трубе (закон Хагена-Пуазейля).

Таблица 3 – Влияние условий протекания реакции на концентрацию исходного соединения **1** в реакционной смеси во времени в потоке

Условия	Эксперимент						
	1	2	3	4	5	6	7
Длина из капилляра, см	1	1	1	40	40	80	80
Объем из капилляра, мл	0,05	0,05	0,05	0,20	0,20	0,40	0,40
Скорость, мл/мин	0,33	0,67	0,17	0,33	0,50	0,33	0,50
Время проведения процесса, сек	0,91	0,45	1,81	36,23	24,13	72,45	48,25
Конечная концентрация 4 , миллимоль	0,83 ±0,010	0,78 ±0,010	0,90 ±0,010	0,05 ±0,001	0,09 ±0,001	0,02 ±0,001	0,09 ±0,001
Вносимая потоком мощность, Вт	0,96	3,86	0,24	0,024	0,054	0,012	0,027
Критерий Рейнольдса	21,00	42,06	10,53	21,00	31,53	21,00	31,53

Для расчета мощности потока с использованием этих уравнений необходимо учитывать длину капилляра, которая существенно влияет на сопротивление потоку, а также объем капилляра, определяющий максимально возможное количество жидкости. Скорость течения является критическим фактором для определения характеристик потока, ламинарный или турбулентный режим, критерий Рейнольдса позволяет определить режим течения и корректно применять расчетные формулы. Время процесса важно для оценки динамики изменений в системе. Все эти параметры взаимосвязаны и в совокупности определяют поведение жидкости при ее движении через капилляр.

Мощность, которую мешалка вносит в реакционную массу, определяется в основном такими параметрами, как скорость мешалки и ее геометрические характеристики [3,4]. В стандартном аппарате мощность рассчитывается следующим образом:

$$P = K_p \rho N^3 D_m^5 \quad (2)$$

где P – подводимая мощность, Вт; ρ – плотность реакционной массы, кг/м³; N – скорость вращения мешалки, об/с; D_m – диаметр мешалки, м; K_p – энергетический критерий.

В аппаратах традиционной компоновки параметр критерия мощности K_p зависит от значения центробежного критерия Рейнольдса. На основе этой

зависимости формируется кривая мощности, которая является функциональной зависимостью (рисунок 58).

$$Re_{\text{ц}} = \frac{N \cdot D_m^2 \cdot \rho}{\mu} \quad (3)$$

где N – скорость вращения мешалки, об/с; D_m – диаметр мешалки, м; ρ – плотность реакционной массы (раствора), кг/м³; μ – вязкость раствора, Па·с.

Для проведения реакции в колбе с концентрацией 0,1 М в растворе ацетона плотностью 784,5 кг/м³, вязкостью жидкости 0,000307 Па·с, с лопастной мешалкой диаметром 0,07 м при скорости вращения 1000 об/мин:

$$Re_{\text{ц}} = \frac{\frac{100}{60} \cdot 0,07^2 \cdot 784,5}{0,000307} = 2,1 \cdot 10^4$$

Значение критерия мощности определяется по графику (рисунок 58):

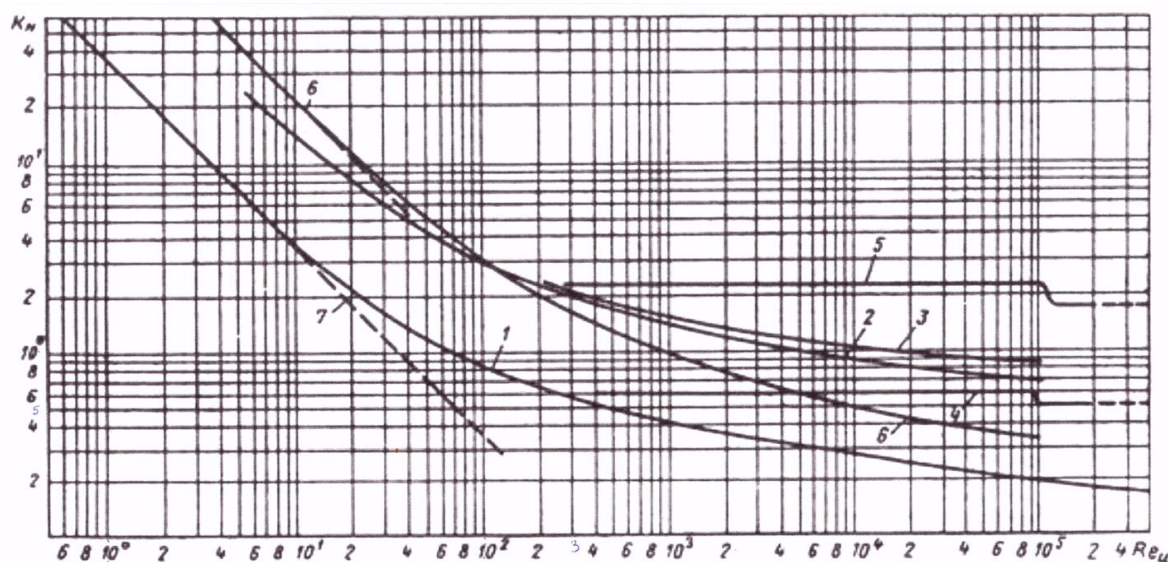


Рисунок 58 – График зависимости критерия мощности от значения критерия Рейнольдса, где номер кривой соответствует: 1 и 7 – лопастная мешалка; 2 и 3 – закрытая турбинная; 4 – лопастная с отражательными перегородками; 5 – закрытая турбинная с отражательными перегородками; 6 – рамная мешалка.

Потребляемая мощность мешалки:

$$P = 2,5 \cdot 784,5 \cdot \left(\frac{1000}{60}\right)^3 \cdot 0,07^5 = 0,015 \text{ Вт}$$

Мощность, характеризующая гидродинамический эффект в микропроточных реакторах, определяется в основном скоростью потока,

диаметром (или эквивалентным гидравлическим диаметром) микроканала и вязкостью среды. Основным параметром здесь является критерий Рейнольдса:

$$Re = \frac{\rho \cdot v \cdot d}{\mu} \quad (4)$$

где ρ – плотность жидкости (784,5 кг/м³); v – скорость потока, м/с; d – диаметр микроканала, м; μ – кинематическая вязкость жидкости, м²/с.

Для потока с длиной реакционного объема 0,01 м (объем капилляра 0,005 мл) (только Т-смеситель) с диаметром капилляра 0,0008 м и скоростью потока 0,011 м/с:

$$Re = \frac{784,5 \cdot 0,011 \cdot 0,0008}{0,00033} = 21$$

Для простых и идеализированных систем (например, ламинарного течения в цилиндре или между плоскими пластинами) градиент давления можно определить из гидродинамических уравнений, таких как уравнение Навье-Стокса. Это уравнение применимо в случае стационарного ламинарного течения через трубу (закон Хагена-Пуазейля).

$$\Delta p = \frac{8 \cdot Q}{r^4 \cdot L} \quad (5)$$

Для тех же условий:

$$\Delta p = \frac{8 \cdot 5,55 \cdot 10^{-9}}{0,0004^4 \cdot 0,01} = 173437500$$

Где Q – объемный расход, м³/с; r – радиус капилляра, м; L – длина капилляра, м. Q рассчитывается по формуле:

$$Q = \frac{v}{t} = \frac{0,333 \cdot 10^{-6}}{60} = 5,55 \cdot 10^{-9} \text{ м}^3/\text{с}$$

где v – скорость потока, мл/мин

Энергия, вводимая в реакционную массу, определяется взаимодействием потоков в микроканалах. Для оценки энергии необходимо учитывать, как критерий Рейнольдса, так и градиенты скорости в каналах. Мощность на единицу объема рассчитывается по следующей формуле:

$$P = \Delta p \cdot Q \quad (6)$$

где Δp – градиент давления.

Подставим значения:

$$P = 173437500 \cdot 5,55 \cdot 10^{-9} = 0,96 \text{ Вт}$$

Из представленных данных в таблице 3 видно, что во всех экспериментах значение критерия Рейнольдса соответствует ламинарному потоку жидкости, что на 3-4 порядка меньше чем в экспериментах в колбе. Но, несмотря на ламинарный режим потока массообменные процессы, протекают существенно быстрее и уже при времени пребывания в реакторе около 1 минуты достаточно, чтобы достичь максимального значения конверсии. Дальнейшее увеличение времени синтеза не приводит к существенным изменениям.

Расчеты показали, что мощность, создаваемая текущим потоком, значительно превышает мощность лопастной мешалки и составляет от 0,012 до 3,86 Вт (Все расчёты приведены в Приложении 1 таблицы 1-2). Вероятно, потребляемая мощность, приводит к существенному уменьшению толщины пограничного слоя вокруг частиц эмульсии. По мере истончения диффузионного подслоя растворение субстрата ускоряется, что приводит к более быстрому его расходу в микрофлюидном реакторе по сравнению с традиционным периодическим процессом. Таким образом, микрофлюидные технологии, основанные на гидродинамике потока, оказываются более эффективными, поскольку они увеличивают энергию системы и улучшают массообмен и общую интенсификацию процесса за счет естественного движения жидкости.

Этот факт свидетельствует об эффективности разработанной методики, что открывает новые перспективы по использованию микрофлюидных технологий в получении ароматических аминов.

Также восстановление дитионитом натрия других нитросодержащих ароматически соединений (Рисунок 59) показало, что возможность использования микрофлюидного подхода зависит от субстрата, например, восстановление 4-нитро-1,8-нафталинового ангидрида (**9**) дитионитом натрия проходит с высоким выходом (98 %) , но использование изомеров динитробензола приводит к образованию осадка, что приведет к закупориванию капилляра.

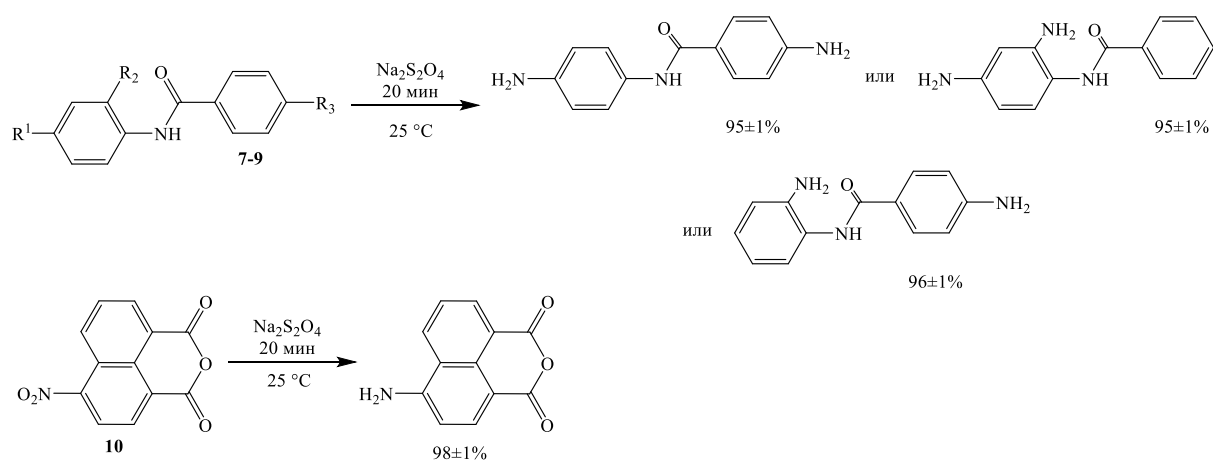


Рисунок 59 – Схема реакции восстановления других нитроароматических соединений **7-10**

Этот факт свидетельствует об эффективности разработанной методики, что открывает новые перспективы по использованию микрофлюидных технологий в получении ароматических аминов.

2.2. Стереоселективный синтез β -гидроксикетонов с использованием аминокислот

Изложенный в данном разделе материал частично представлен в статье Pavlov P.A. Green chemistry approach for stereoselective aldol condensation catalyzed by amino acids under microflow conditions / K.A. Kochetkov, M.S. Oshchepkov, P.A. Pavlov, M.M. Il'in, I.N. Soloveva, A.S. Oshchepkov // Chemical Engineering Research and Design. – 2024. – Vol. 201. – P. 169-175. Pavlov P.A. Stereoselective catalysis of aldol reaction by amino acids under microflow conditions / Pavlov P.A., Oshchepkov M.S., Bystrova N.A., Gorunova O.N., Ilyin M.M., Kochetkov K.A. // ИНЭОС OPEN. – 2025. – Vol. 5, № 4. – P. 1-5 [158, 159]

Проектирование и оптимизация технологических процессов становятся особенно сложными для промышленной органической химии, когда целью является получение оптически чистых веществ [160]. В последнее время эта задача успешно решается путем разработки и внедрения микрофлюидных технологий [3]. Непрерывный асимметрический катализ особенно перспективен в этом отношении, поскольку привлекательность этих технологий для получения многофункциональных хиральных соединений включает в себя соображения «зеленой» химии [161]. Стереоселективная альдольная реакция занимает особое место среди реакций приводящих к новой углерод-углеродной связи в органическом синтезе, которое приводит к популярному классу хиральных β -гидроксикетонов [162, 163].

Микрожидкостные технологии являются перспективным подходом в синтезе органических соединений, так как позволяют значительно сократить время и энергозатраты на проведение реакций. Альдольная реакция является важнейшим методом образования связи C–C. Проведение этой реакции в условиях микропотока позволяет уменьшить время процесса, повысить выход продукта, улучшить стереоселективность [137]. Использование микрожидкостных технологий позволяет детально изучить влияние различных условий реакции, таких как температура, скорость потока, концентрации реагентов и катализаторов на её результат. Кроме того, микропоток позволяет лучше контролировать процесс, что важно для проведения реакции с высокой стереоселективностью (таблица 4) [137].

Таблица 4. Результат энантиоселективного синтеза основного стереомера **12** в микропотоковом режиме с цинхонидином в качестве катализатора [137].

Кол-во катализатора	Температура	Выход	её %
3	25	65±0,7	76
5	25	80±1,1	76
10	25	95±0,8	76
12,5	25	89±0,8	76
3	40	60±0,8	64
5	40	75±1,1	64
10	40	91±1,1	64
12,5	40	75±0,8	64
3	75	50±0,8	54
5	75	72±1,5	54
10	75	75±0,7	54
12,5	75	71±1,1	54

Для оптимизации условий альдольной конденсации в микропотоковом режиме исследовали взаимодействие нитрометана с *para*-нитробензальдегидом (**10**) при различных температурах с использованием цинхонидина (**11**) (рисунок 60) в качестве катализатора при определенной скорости потока. Для контроля хода реакции применяли метод ЯМР и ВЭЖХ на хиральной колонке.

Исследование влияния температуры и количества катализатора на ход нитроальдольной реакции в условиях микропотока позволило осуществить оптимизацию условий, повысить эффективность процесса и получить целевой продукт нитро(4-нитрофенил)метанол (**12**) с высоким выходом и стереоселективностью.

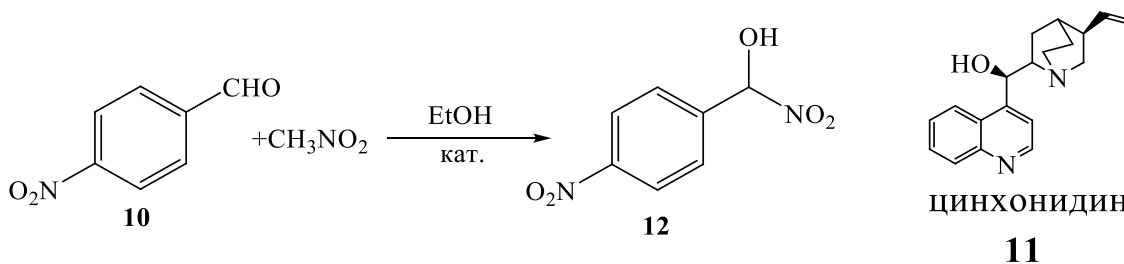


Рисунок 60 – Общая схема реакции Анри **12** [137]

Результаты экспериментов демонстрируют сильную зависимость выхода целевого продукта от условий реакции. Установлено, что максимальное количество продукта можно получить при проведении процесса при 25°C и 10 % катализатора [137]. Сравнение условий синтеза в микропотоке и в колбе и показаний при примерно равных выходах продукта, демонстрирует существенно меньшее время реакции в микропотоке и явное преимущество непрерывного процесса. Это позволяет значительно увеличить производительность и экономичность процесса. В тоже время данные по стереоселективности, полученные при проведении ВЭЖХ на хиральной колонке показали, что цинхонидин малоэффективен в качестве хирального катализатора для данной реакции в условиях микропотока [137].

2.2.1. Синтез 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона в периодическом режиме

На сегодняшний день главной проблемой является поиск доступных и высокостереоселективных катализаторов, так как большинство используемых сейчас комплексов титана, ввиду необходимости нанесения на тонкий капилляр, сложно применять в условиях микропотока. В тоже время хиральные органические катализаторы, например, аминокислоты, нанесенные на смолу, более перспективны для использования.

Аминокислота пролин известна своей высокой активностью во многих органокаталитических процессах по синтезу оптически активных веществ. Использование доступного оптически активного пролина в качестве катализатора для проведения стереоселективного синтеза в условиях микропотока является перспективным направлением для исследований в области органокатализа получения разнообразных хиральных веществ.

Известно, что в результате альдольной реакции с использованием циклогексанона (**11**) с пара-нитробензальдегидом (**10**) при использовании хиральных катализаторов образуется смесь всех четырех стереоизомеров 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона (**14**) [164]. Кроме того, при высоких температурах β -гидроксикетон подвергается дегидратации с образованием (E)-2-(4-

нитробензилиден)циклогексан-1-он (**15**). Данная реакция, в результате которой формируются пять соединений, легко идентифицируемых и анализируемых методом ВЭЖХ, является удобной для исследования влияния характеристик катализатора и условий проведения реакции на стереоселективность в классической установке (рисунок 61) [158 - 170].

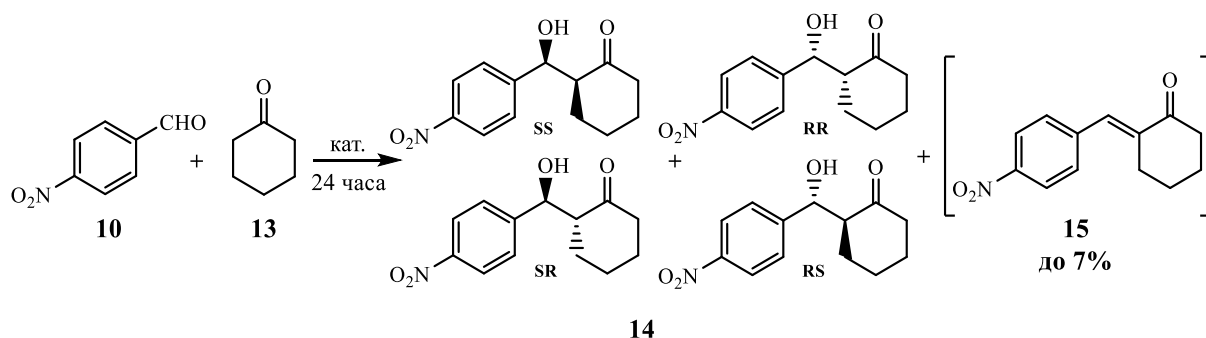


Рисунок 61 – Реакция альдольного типа, приводящая к формированию четырех стереоизомеров соединения 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона **14** [164]

Процесс с использованием хирального катализатора проходит, как правило, с высоким выходом (до 96%), неплохую диастереоселективность (*анти/син* = 9 : 1) и высокую энантиоселективность, но протекает крайне медленно, в течение нескольких дней [158 - 170]. Свободные аминокислоты, миметики пролина и небольшие пептиды, используемые в качестве катализаторов, в ряде случаев обеспечивали высокую стереоселективность, однако реакции по-прежнему требовали значительного времени для достижения высоких скоростей конверсии [171 - 174]. Небольшое ускорение наблюдалось только в шаровой мельнице в отсутствие растворителя [182, 183]. В последнее время возобновился интерес к замене сложных каталитических систем более простыми аминокислотами. Показано, что использование аминокислот в смеси вода-метанол сохраняет высокую стереоселективность процесса и несколько сокращает время реакции до 4 – 6 часов при выходе до 84 % [184].

L-Pro использовались для непрерывной реакции кетона **13** с альдегидом **10** [185], что приводило к низким выходам и плохой диастереоселективности. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании в качестве катализатора производного L-Pro, иммобилизованного в полистироле, содержащего триазольный линкер [186, 187]. Оптимальные условия реакции с точки зрения

выхода, селективности и возможности повторного использования были достигнуты только в смеси ДМФА/Н₂О равной 1:1, но для протекания конденсации также потребовалось длительное время из-за плохой растворимости субстратов [188]. Добавление этанола для полного растворения **10** приводило к снижению энантиоселективности по отношению к основному *анти*-стереомеру (< 90 % *ee*) и заметному снижению диастереоселективности (*анти/син* = 5 : 1). Вопреки ранее сообщавшимся данным о благоприятном влиянии повышения температуры на активность пирролидинилтетразольных органокатализаторов, проведение реакции при 50 °С ожидаемо приводило к дальнейшему снижению энантиоселективности до 82 % *ee*). Наилучшая диастереоселективность была достигнута при использовании иммобилизованных в полистироле производных пролина [86]. К сожалению, хорошей конверсии и выхода продуктов авторы достигли лишь при длительном времени реакции (обычно 24 часа) в экологически опасных растворителях. Поэтому возникла необходимость предложить новый эффективный катализатор, который позволил бы провести реакцию: а) в экологически приемлемых условиях; б) с высокой конверсией; в) в течение короткого времени, пока процесс обратной альдольной реакции и дегидратации не оказал существенного отрицательного влияния на стереоселективность процесса.

Оптимизация альдольного синтеза осуществлялась как в микрофлюидной системе так и традиционным методом в лабораторной колбе. Чтобы сравнить результаты реакции кетона (**13**) с бензальдегидом (**10**) в колбе (таблица 6 опыты 1 и 2) и в непрерывном потоке в реакторе (рисунок 66), сначала применяли аминокислоту L-Pro (таблица 6 опыты 4–11) [164]. Ранее было установлено, что эта аминокислота эффективна в стандартных условиях реакции [84, 161, 163, 166, 174 – 182]. Для оптимизации условий в микрореакторной системе Qmix изменялись ключевые факторы процесса: скорость потока, температура, время реакции и концентрация катализатора [164].

Реакцию проводили в колбе объемом 1 литр, используя этанол в качестве растворителя. Концентрация соединения (**10**) составляла 0,03 мг/мл. В реакционную смесь добавляли соединение (**13**) в десятикратном избытке по отношению к соединению **10**. Катализатор, использовали в количестве 0,0024 мг/мл. Процесс проводился в литровой колбе с соединением **10** в концентрации

0,03 мг/мл, циклогексанон **13** использовался в концентрации 0,3 мг/мл, а аминокислота добавлялась в концентрации 0,0024 мг/мл, все соединения были растворены в этаноле [164]. Образцы реакционной смеси, отобранные с периодичностью в 30 мин, анализировали с использованием методов ^1H ЯМР спектроскопии и ВЭЖХ для оценки степени превращения и диастереоселективности процесса. Энантиомерную чистоту диастереомеров продукта определяли с использованием ВЭЖХ на хиральной колонке. Максимальный выход целевого продукта **14** при температуре 25 °С составляет 90 %, а интенсивность процесса $0,43 \cdot 10^{-3}$ моль/л·сек. При изучении влияния скорости перемешивания реакционной массы было установлено что критерий Рейнольдса при скорости вращения мешалки 100 об/мин составляет 5369, а при увеличении количества оборотов до 1000 об/мин критерий Рейнольдса составляет 53696.

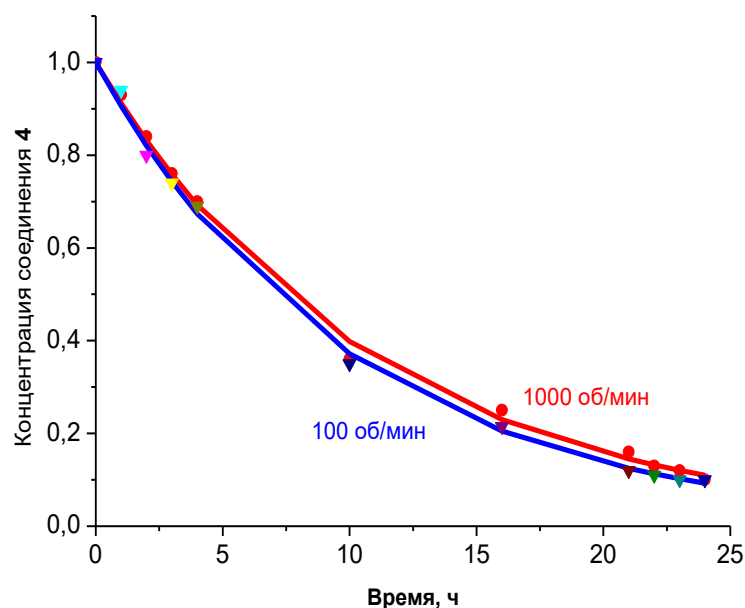


Рисунок 62 – Изменение концентрации нитробензальдегида **3** в реакции с циклогексаном **6** в зависимости от скорости перемешивания.

В процессе изучения реакции между **10** и **13** в 1-литровом реакторе установили, что перемешивание (от 100 до 1000 об/мин) лишь незначительно влияет на скорость образования продукта **14** (рисунок 62). Максимальная интенсивность $0,43 \cdot 10^{-3}$ моль/(л·мин) наблюдалась через 24 часа при 25 °С при выходе 90 % (таблица 5).

Таблица 5 – Влияние скорости перемешивания на альдольную реакцию с L-Pro

№	T, °C	Время, мин.	Скорость*	Выход, %	Интенсивность, моль/(л·сек)	Критерий Рейнольдса	Вносимая энергия мешалкой, Вт
Реакции в колбе							
1	20	1140	100	89±0,7	0,43·10 ⁻³	5369	0,02
2	20	1140	1000	90±1	0,43·10 ⁻³	53696	14,12
Реакции в потоке							
3	20	15	0,3	91±1,2	9,18	9,70	0.62
4	20	30	0,15	96±0,7	4,59	2,42	2.41

*Для классических условий скорость в об/мин, для микропотока – мл/мин

Реакция в потоке проходила с использованием капилляра из нержавеющей стали длиной 1 метр с внутренним диаметром 0,8 мм

Расчеты показали, что мощность, вносимая текущим потоком в гомогенном процессе, сопоставима с мощностью от лопастной мешалки, варьируясь от 0,02 до 14,12 Вт (Приложение 3 таблицы 1-2). В гомогенных реакциях, где скорость не ограничивается диффузией, эффект перемешивания проявляется более умеренно. Оно способствует равномерному распределению реагентов, увеличивая частоту их взаимодействий благодаря улучшению коэффициента массопереноса. Это помогает избежать локальных концентрационных и температурных градиентов, которые могли бы замедлить процесс. В результате перемешивание ускоряет химическую реакцию и улучшает выход продукции в контролируемых условиях.

2.2.2. Разработка аналитической методики получения 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона

На начальном этапе исследования были разработаны методики анализа β-гидроксиспиртов с использованием жидкостной хроматографии. Соединения, синтезированные в обычных условиях в колбе, проходили очистку через флэш-хроматографию на колонке, заполненной силикагелем. Очищенные образцы служили стандартами для создаваемых аналитических методов.

Для проведения количественного анализа применялся метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), осуществляемый

на хроматографическом оборудовании Института элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук с использованием колонки CHIRALPAK AS-H для жидкостной хроматографии размером 250 x 5,6 мм. Эти колонки содержат хиральные стационарные фазы на основе полисахаридов с покрытием Daicel, которые создаются путем физического нанесения производных полисахаридов на матрицы из диоксида кремния. Анализ проводился в смеси гептана и изопропилового спирта (9 : 1) при длине волны 254 нм.

На рисунке 63 показаны примеры идентификации пиков 4 стереоизомеров **14**, находящихся в реакционной смеси в результате альдольной реакции. Идентификация проводилась путем сравнения с данными, представленными в литературе (время выход при анализе ВЭЖХ и значения удельного вращения). Удерживание компонентов происходило в следующие временные интервалы: 11,5; 11,6; 15 и 22 минуты. Такое четкое разделение четырех стереомеров позволило успешно идентифицировать и количественно определить каждый компонент в смеси.

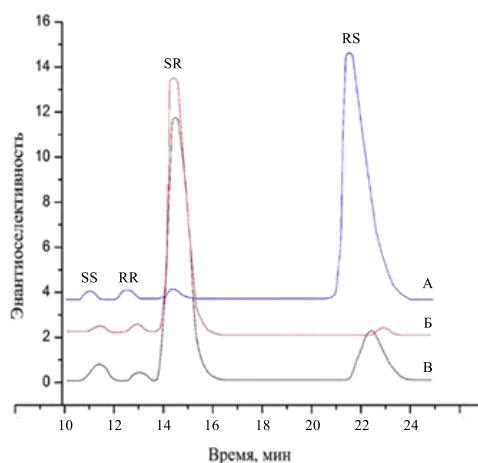


Рисунок 63 – Хроматограммы 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона (**14**) при использовании разных аминокислот:

А) L-His, Б) L-трет-Leu; В) L-Pro. Энантиомерный анализ проводился к.х.н.

Ильиным М.М, (ИНЭОС РАН)

Анализ результатов демонстрирует высокую эффективность метода разделения, основанного на временных интервалах удерживания компонентов. Полученные данные предоставляют значимую информацию о кинетике

альдольной реакции, что позволяет оптимизировать условия ее проведения для получения целевых изомеров.

2.2.3. Синтез 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона с применением микропоточной установки

В ходе эксперимента, отражённого на рисунке 64, применяли два шприцевых насоса. Один из дозаторов вводил раствор п-нитробензальдегида (**10**) (0,03 мг/мл) в водно-этанольном растворителе, а другой – смесь циклогексанона (**13**) (0,20 мг/мл) и аминокислоты (0,0024 мг/мл) в том же растворителе. Эти потоки объединялись в Т-образном смесителе, изготовленном из нержавеющей стали, после чего полученная смесь поступала в реакционную колонку длиной 1 метр и внутренним диаметром 0,8 мм [164]. Такая конфигурация позволяла регулировать температуру и продолжительность контакта реагентов путём изменения скорости подачи растворов и внешнего нагрева. Для контроля реакции образцы реакционной массы отбирались через равные временные промежутки и анализировались с помощью методов ^1H ЯМР-спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии, чтобы оценить конверсию и диастереоселективность процесса. Дополнительное определение энантиомерной чистоты диастереомеров осуществляли посредством хиральной ВЭЖХ [164].

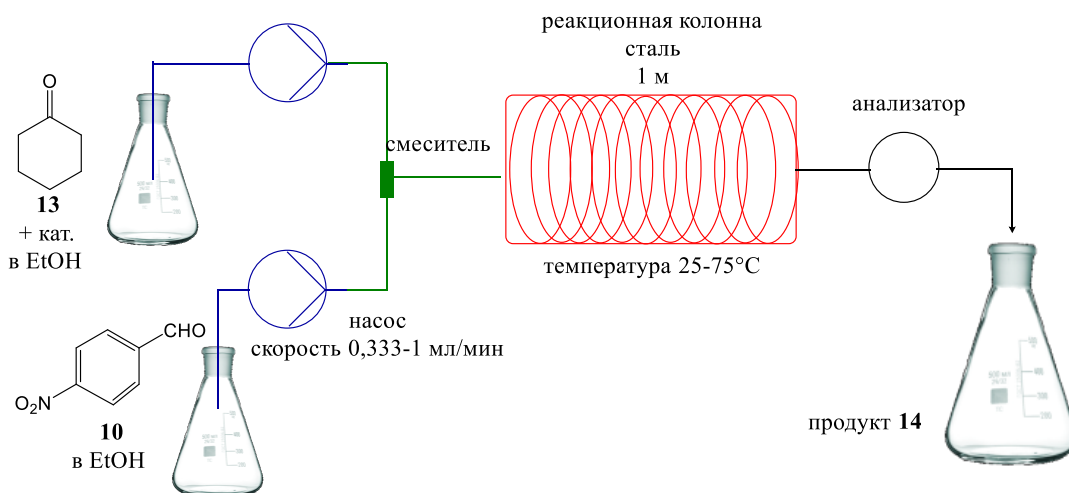


Рисунок 64 – Лабораторная установка для синтеза альдоля **7** в микрореакторе Qmix

Продукты реакции предварительно синтезировали по классическому периодическому процессу [178] (таблица 6 № 1, 2;). Для проведения реакции

использовали 1 ммоль вещества **10** и 10 ммоль вещества **13**, в качестве растворителя использовали смесь этанола/воды (19 : 1), катализатор – 10 моль%, выход определялся методом ЯМР ^1H с мониторингом методом ВЭЖХ, колонка Chirobitic TAG 250×4,6 мм; 0,2% DEA, 0,70 мл/мин, детектор УФ-излучения 210 нм.

Для получения эталонных соединений были выделены индивидуальные продукты альдольной реакции, включая *SR*- и *RS*-стереоизомеры основного *анти*-диастереомера, а также *SS*- и *RR*-стереоизомеры минорного *син*-диастереомера. В условиях данной реакции также был выделен и охарактеризован побочный продукт дегидратации целевого соединения — ненасыщенный 2-(4-нитробензилиден)циклогексанон (**15**). Выход побочного продукта не превышал 7 % [164].

Таблица 6. Альдольная реакция в среде EtOH/H₂O, катализируемая пролином в условиях микропотока [164]

№	Кат.	T °C	Время, мин	14 , %	(<i>SR</i>)- 14 , <i>ee</i> %	<i>anti/syn</i> , %
1*	D,L-Pro	25	24 h	89±0,8	—	7 : 1
2*	L-Pro	25	24 h	90±1,2	92	9 : 1
3	D,L-Pro	25	30	91±1,3	—	9 : 1
4	L-Pro	25	30	96±1,1	90	14 : 1
5	L-Pro	10	30	95±0,8	92	14 : 1
6	L-Pro	0	30	85±1,1	93	14 : 1
7	L-Pro	–10	30	58±0,9	94	24 : 1
8	L-Pro	25	5	26±0,7	83	6,5 : 1
9	L-Pro	25	10	46±0,7	87	13 : 1
10	L-Pro	45	10	94±0,8	78	14 : 1
11	L-Pro	75	30	83±0,7	75	10 : 1

*Реакция в колбе

"(*SR*)-**14**, *ee* %" означает значение энантиоселективности основного изомера относительно противоположного (*RS*)-**14**. «**14**, %» означает общий выход всех стереоизомеров соединения **14**.

В ходе начальных экспериментов в микропоточной системе варьировались параметры времени и температуры реакции в диапазонах от 15 минут до 1 часа и от

10 до 75 °С соответственно, используя экологически приемлемый водный этанол [136, 183]. В качестве катализатора применялся L-пролин в концентрации 5–12,5 моль%. Установлено, что наибольшая конверсия 99 % достигается при 25 °С и концентрации аминокислот 10 моль% после 30-минутной реакции в водном (5 % воды) этаноле. При использовании микропоточных условий выход увеличился по сравнению с классическими условиями (таблица 6), а время реакции значительно сократилось (таблица 6 опыт 3, 4). Повышение температуры с 25 до 75 °С приводило к незначительному увеличению (до 5 – 7 % по массе) продукта дегидратации **15** и снижению энантиоселективности (таблица 6 опыт 10, 11). При скорости потока ниже 0,333 мл/мин, что соответствует времени пребывания реагентов в реакционном объёме свыше 30 минут, наблюдалось снижение степени превращения и выхода реакции до 95% [164]. Энантиоселективность реакции, катализируемой L-пролином, через 30 минут при 25 °С достигала 90% для преимущественно образующегося *SR*-энантиомера основного *анти*-диастереомера (соотношение *син/анти* = 1:8) (см. таблица 6, рисунок 65с) [136]. Таким образом, «в микропоточной системе время реакции сократилось приблизительно в десять раз по сравнению с традиционными условиями при сохранении аналогичных выходов продуктов» [178].

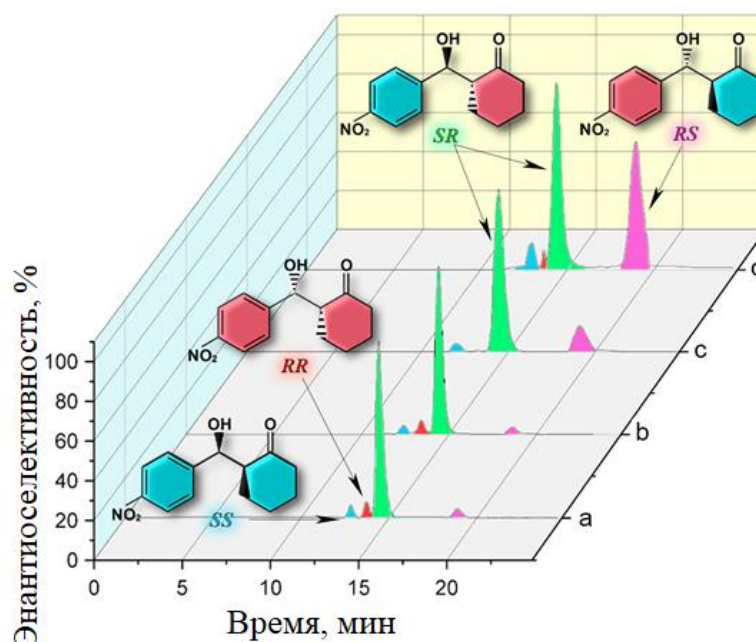


Рисунок 65 – Стереомеры **14**, образующиеся при пролиновом катализе: а) L-Pro при –10 °С (94% *ee*, *анти/син* 14:1), б) L-Pro при 0 °С (93 % *ee*, 14:1), в) L-Pro при 25 °С (92 % *ee*, 24:1), г) DL-Pro при 25 °С (91 % *ee*, 16:1), скорость потока 0,33 мл/мин

Существенное ускорение процесса позволило выполнить серию экспериментов при пониженных температурах, что, как ожидается, привело к повышению энантиоселективности реакции (рисунок 66). Энантиоселективность в отношении основного (SR)-стереоизомера альдоля **7** составила соответственно 92 % при 10 °С, 93 % при 0 °С и 94 % при –10 °С, при высоком уровне *анти/син* диастереоселективности (таблица 6 № 4–7). Повышение температуры до 45 °С и 75 °С вызывало значительное снижение энантиоселективности реакции (см. рисунок 66 и таблица 6 № 10, 11). Кроме того, увеличивалось содержание побочного продукта дегидратации **15** до 7% по массе. Аналогичный, но менее выраженный эффект уменьшения энантиоселективности при повышении температуры наблюдался при использовании другой аминокислоты – L-трет-Leu (см. таблица 7 № 3 и рисунок 67) [164].

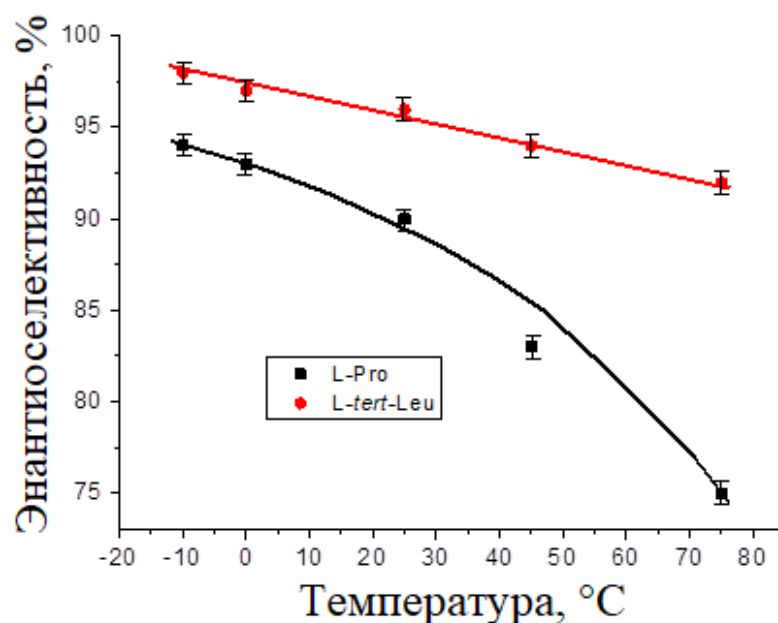


Рисунок 66 – Энантиоселективность образования альдоля **14** при катализе 10 моль% L-Pro (черный) и L-трет-Leu (красный) в непрерывном потоке в микрореакторе в зависимости от температуры процесса от –10 до +75°C

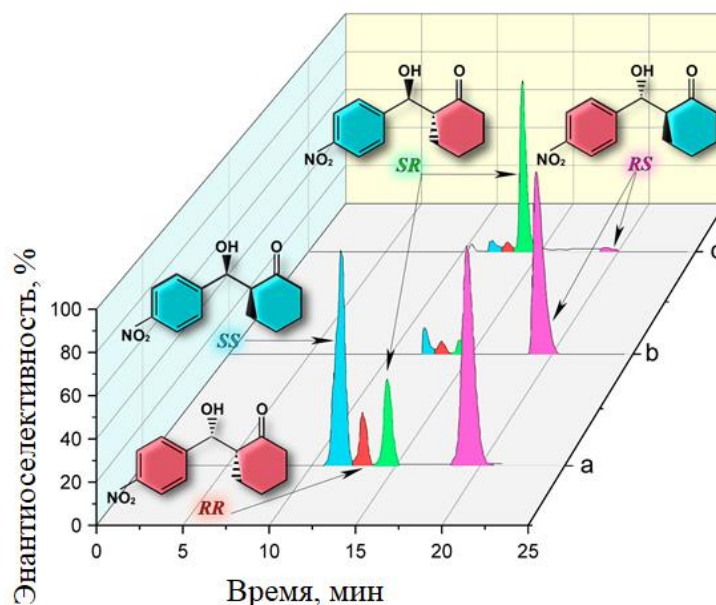


Рисунок 67 – Стереомеры **14**, образующиеся при аминокислотном (10 моль%) катализе: а) L-His (*ee* 54 %, 3 : 1), б) D-Val (*ee* 92 %, 9 : 1), в) L-*mpem*-Leu (выход SS-продукта – 5,5 %; RR – 5,5 %; SR – 85 %; RS – 4 % (*ee* 98 %, 28 : 1)). Скорость потока 0,67 мл/мин

Таблица 7. Реакция альдольной реакции получения **14** в условиях микропотока в EtOH/H₂O, катализируемая хиральными аминокислотами [164]

№	Катализатор	T°C	Время, мин	14 , %	(SR)- 14 , <i>ee</i> %	<i>anti/syn</i> , %
1	L- <i>mpem</i> -Leu	-10	30	85±0,8	98	28 : 1
2	L- <i>mpem</i> -Leu	0	30	90±1,3	97	26 : 1
3	L- <i>mpem</i> -Leu	45	15	93±1,3	94	23 : 1
4	L- <i>mpem</i> -Leu	25	15	99±0,5	96	25 : 1
5*	L- <i>mpem</i> -Leu	25	15	82±1,5	88	6 : 1
6	D-Val	25	15	99±0,5	96 (RS- 14)	9:1
7	L-His	25	20	90±1,1	54 (RS- 14)	3:1

"(SR)-**14**, *ee* %" означает значение энантиоселективности основного изомера относительно противоположного (RS)-**14**. «**14**, %» означает общий выход всех стереоизомеров соединения **14**.

*реакция в колбе

Применение аминокислоты D-валина с противоположной конфигурацией (D-Val) в роли органокатализатора привело к ожидаемо высокому энантиомерному

избытку (*ee*) в 96 % для альтернативного (*R,S*)-энантиомера того же основного *анти*-диастереомера **14**. Этот изомер также образовался с существенным преобладанием над *син*-диастереомером **14** в соотношении 16,5 : 1 (рисунок 67с, таблица 7 № 6). Предполагается, что более высокие показатели энантиоселективности по сравнению с аналогичными условиями реакции в традиционном реакторе были достигнуты благодаря снижению вероятности обратной альдольной реакции, которая приводит к рацемизации основного продукта. Значительное сокращение времени реакции (более чем в 10 раз) также способствовало этому эффекту. Ранее был отмечен подобный эффект из-за прохождения рацемизации при увеличении времени альдольной реакции с 48 часов (где *ee* составляла 91 %) до 120 часов (*ee* снизилась до 83 %) [178]. Дополнительным преимуществом использования микропоточного процесса является уменьшение содержания ненасыщенного побочного продукта **8** до следовых количеств. Переход к использованию *трет*-Leu, аминокислоты с более выраженными стерическими препятствиями по сравнению с Val или Pro, привел к еще более значительным улучшениям ряда показателей, включая стереоспецифичность и скорость реакции. Так, при катализе L-*трет*-Leu при 25 °C реакция завершалась за 15 минут, достигая высокой диастереоселективности (25 : 1) и максимальной энантиомерной чистоты 97 % для предпочтительного (*SR*)-анти-стереоизомера целевого продукта **14** (рисунок 67b, таблица 7 № 4). Снижение температуры реакции, аналогично случаю с L-Pro, приводило к дальнейшему увеличению энантиоселективности процесса (таблица 7 № 1–3). В эксперименте использовали 1 ммоль бензальдегида **10** и 10 ммоль **13** в качестве реагентов. В качестве растворителя применяли смесь этанола и воды в соотношении 19:1; аминокислоту вводили в количестве 10 моль%. Выход продукта определяли методом ЯМР-спектроскопии, при этом мониторинг реакции осуществляли методом ВЭЖХ на колонке Chirobiotic TAG размером 250×4,6 мм с использованием 0,2 % DEA в качестве элюента при скорости потока 0,70 мл/мин и детектировании ультрафиолетовым детектором при 210 нм. В то же время применение L-гистидина (L-His) в качестве катализатора в том же количестве (рисунок 67а, таблица 7 № 7) приводило не только к уменьшению энантиоселективности, но и к резкому снижению диастереоселективности процесса. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными [178, 180], подтверждающими невысокую

эффективность данного катализатора [164]. Предполагается, что причиной такого поведения является способность азотсодержащих групп гистидина образовывать дополнительные водородные связи, что изменяет структуру переходного состояния реакции [164].

Вероятный механизм катализируемой аминокислотой асимметрической альдольной реакции изображен на рис 68. В соответствии с общепризнанной схемой [190], донорный циклический кетон **13** реагирует с аминокислотой с образованием в итоге хирального енамина **A**. Затем альдегид **10** реагирует с хиральным енамином приводя к промежуточному продукту **B**, который после гидролиза дает энантиомерно обогащенный альдольный продукт. При этом освобождается аминокислота и каталитический цикл повторяется вновь. Согласно данной схеме, положительный эффект небольшого присутствия воды в катализируемой ациклической аминокислотой асимметрической альдольной реакции, вероятно, обусловлен более быстрым гидролизом промежуточных соединений енаминового каталитического цикла. Это приводит к многократному обороту катализатора, а также к подавлению его ингибирования [190].

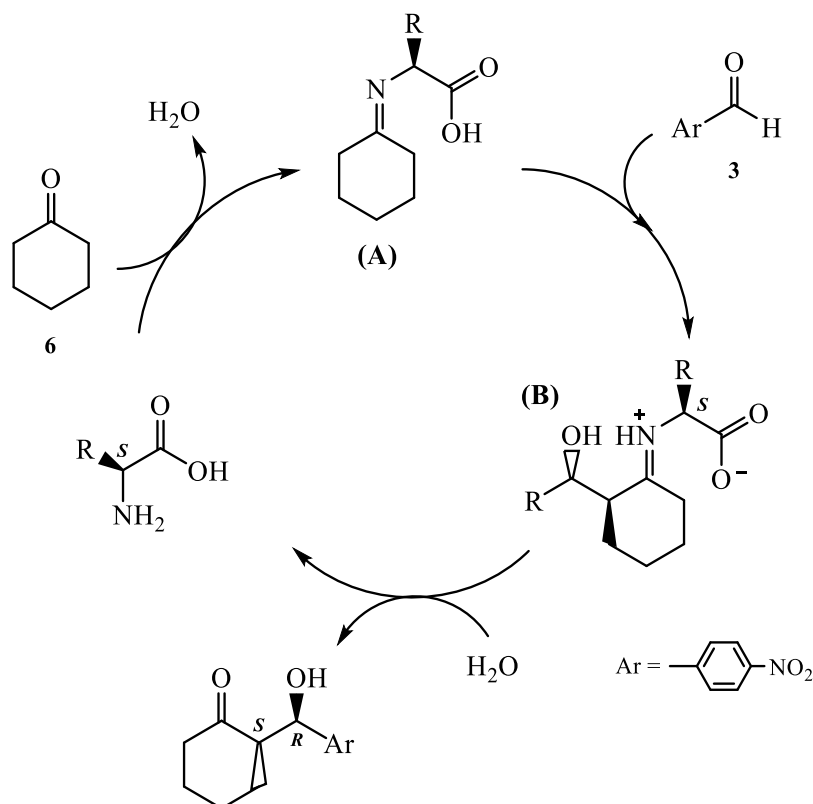


Рисунок 68 – Вероятный механизм асимметрической альдольной реакции, катализируемой аминокислотами [190]

Сtereoхимия основного альдольного продукта **14**, полученного при катализе аминокислотами, отнесена к *SR*-конфигурации, что определено методом ВЭЖХ-анализа на хиральной неподвижной фазе и методом ЯМР и сравнением с литературными данными [162, 169 - 172]. Относительная стереоизомерия циклических альдольных продуктов была отнесена к *анти*-конфигурации, что было определено методом ЯМР-анализа и коррелировало с литературными источниками [169, 176, 179]. На основании относительной и абсолютной стереохимии альдольных продуктов можно предложить шестичленные циклические переходные состояния типа I и II (рисунок 69) для объяснения стереохимических результатов реакций, катализируемых аминокислотами L-Pro и L-*трет*-Leu соответственно. Более жесткое переходное состояние II в случае катализа L-*трет*-Leu приводит к более высоким значениям энантиоселективности. Согласно предложенной схеме *re*-сторона акцепторного альдегида подвергается атаке *si*-стороной хирального енамина, образуя *анти*-альдольный продукт. Это переходное состояние также согласуется с расчетами теории функционала плотности (DFT) для альдольных реакций, катализируемых аланином [183 - 187].

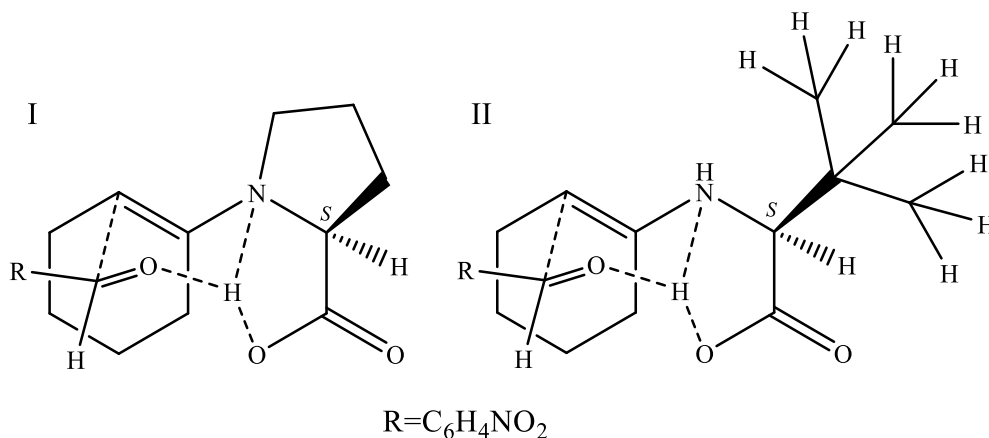


Рисунок 69 – Переходные состояния для образования альдоля **7**, катализируемые L-пролином (I) и L-*трет*-лейцином (II)

Кроме того, мы показали, что решающее значение для осуществления асимметрической индукции имеет перенос протона от карбоксильной группы аминокислоты и активация водородной связи, которой способствует присутствие небольшого количества воды (5 %). Превосходную энантиоселективность, обнаруженную в реакциях с циклическим кетоном **1**, катализируемых аминокислотами, можно объяснить стабилизацией переходных состояний I и II

за счет жесткости циклогексанового кольца. Напротив, значительное увеличение объема α -заместителя в аминокислоте при замене пролина на L-*трет*-лейцин (т.е. переход от I к II) также ограничивает возможность других переходных состояний, приводящих к образованию альтернативных стереоизомеров. Использование L-*трет*-лейцина для катализа реакции с высокой энантиоселективностью, несомненно, сохраняет упорядоченное переходное состояние II в водной среде.

Для реакций, катализируемых пролином, энантиоселективность повышается в присутствии воды. Небольшое количество воды, вероятно, улучшает энантиоселективность за счет увеличения бренстедовской кислотности аминокислоты. Дальнейшее увеличение количества воды (> 10 % по объему) снижает энантиоселективность альдольной реакции, подтверждая наличие водородной связи как существенного признака переходных состояний I и II. Все эти результаты демонстрируют тот факт, что водородная связь кислотного фрагмента играет решающую роль в переходном состоянии, позволяя образовывать высокоупорядоченное переходное состояние в водных условиях.

2.2.4. Синтез других β -гидроксикетонов

При проведении альдольной реакции в микропотоке с использованием других альдегидов: о-нитросалицилового альдегида **16** или п-нитросалицилового альдегида **17** (рисунок 70), сохраняется высокий выход реакции, но снижается энантиоселективность процесса [188]. Синтезированные соединения 2-(гидрокси(2-гидрокси-6-нитрофенил)метил)циклогексанон **18** и 2-(гидрокси(2-гидрокси-4-нитрофенил)метил)циклогексанон **19** могут быть использованы в органическом синтезе в качестве промежуточных субстратов для получения разнообразных биологически активных веществ.

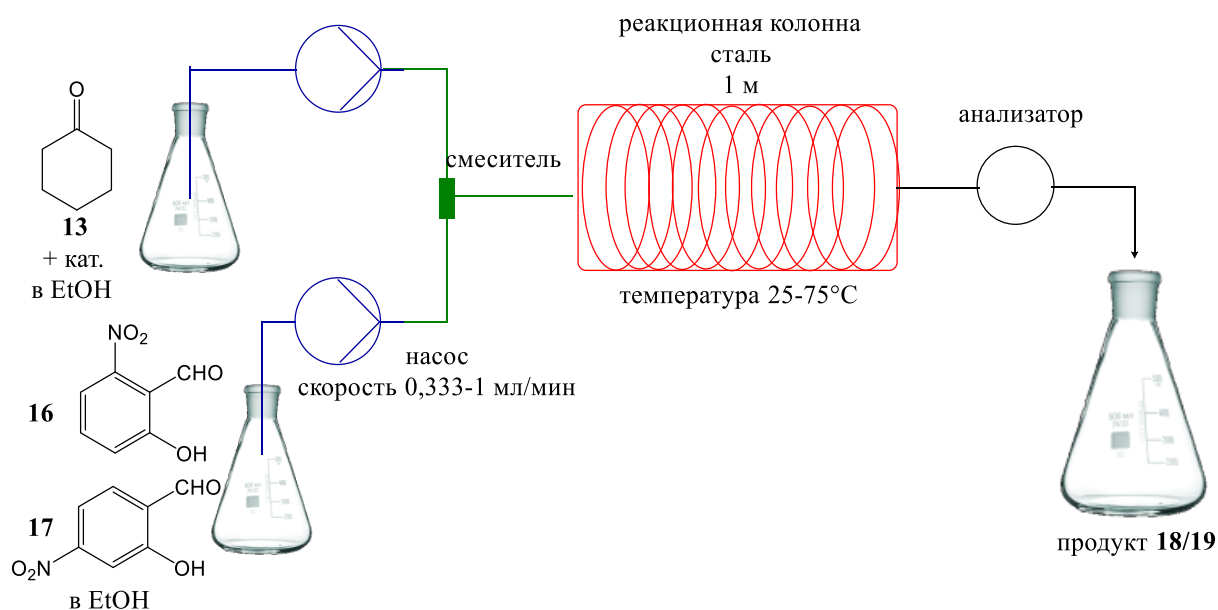


Рисунок 70 – Лабораторная установка для синтеза альдоля **18** или **19** в микрореакторе Qmix

В эксперименте использовали L-Pro как катализатор в концентрации 10 моль% L-Pro при комнатной температуре после 15-минутной реакции в 5 % водном этаноле достигается максимальная конверсия **18** и **19** в 92 %. Энантиоселективность при 25 °C составила 90 % для (SR)-энантиомера. Время реакции сократилось на порядок при аналогичных выходах продуктов (таблица 8).

Таблица 8 – Альдольная реакция получения **18**, **19**, катализируемая аминокислотами 10 моль% при 25 °C в условиях микропотока за 15 минут и в классических условиях за 24 часа

Соединение	Катализатор	Выход 18, 19 , %		SR-изомер, ee %		<i>anti/syn</i>		Интенсивность, моль/(л·сек)	
		Колба	Поток	Колба	Поток	Колба	Поток	Колба	Поток
16	L-Pro	90±1,6	96±1,1	92	90	9:1	14:1	0,47·10 ⁻³	6,31
	L-t-Leu	96±1,8	99±0,5	88	96	6:1	25:1	0,5·10 ⁻³	6,51
17	L-Pro	90±1,1	92±1,3	89	92	8:1	13:1	0,47·10 ⁻³	6,05
	L-t-Leu	96±1,4	98±1,1	90	96	7:1	22:1	0,5·10 ⁻³	6,44

Переход на использование *L-трет*-Leu в качестве катализатора привел к значительному улучшению стереоспецифичности. Его применение при 25 °C на протяжении 15 минут привело к преимущественному образованию (*SR*)-анти-стереомера продуктов **18** и **19** с высокой диастереоселективностью (25 : 1) и максимальной энантиомерной чистотой, достигающей 96 %. (таблица 8) [188].

Таким образом, в рамках данной работы осуществлен процесс восстановления 2',4,4'-тринитробензанилида дитионитом натрия как в колбе, так и в условиях микропотока. Обнаружено, что применение микропоточной технологии позволяет достичь 97 % выхода 2',4',4'-триаминобензанилида значительно быстрее, чем при использовании стандартных условий. Было проведено рентгеноструктурное исследование сульфатной соли 5(6)-амино-2-(*p*-аминофенил)бензимидазола, в результате которого были получены данные о типе кристаллической структуры целевого продукта. Установлено, что данная соль образует дигидратные кристаллы в центросимметричной триклинной пространственной группе *P*-1, содержащей две независимые структурные единицы. Экспериментальные данные выявили присутствие анион-анионных, катион-катионных и катион-анионных взаимодействий, объединяющих все структурные элементы в прочный трехмерный каркас.

Микрофлюидный подход продемонстрировал высокую эффективность при разработке органокаталитической асимметрической альдольной реакции между циклогексаном **6** и *n*-нитробензальдегидом **3** в водно-этанольной среде с участием 10 моль% *L-трет*-Leu. Это позволило получить целевой β -гидроксикетон **7** с практически полным выходом, диастереоселективностью до 96 % и энантиомерной чистотой основного стереоизомера до 98 %. Таким образом, в данной реакции практически количественно образуется единственный ключевой *SR*-стереоизомер. Сопоставление двух экспериментальных методов альдольной реакции в традиционном периодическом режиме (в колбе) и в микропоточной системе показало преимущества микрофлюидного метода. Он обеспечивает сопоставимый выход продукта и стереоселективность при сокращении времени реакции на порядок до 15 минут. Это позволило проводить реакцию при более низкой температуре (–10 °C), достигая еще более высокой энантио- и диастереоселективности за 30 минут при высокой степени конверсии.

Предложенный механизм реакции объясняет закономерности наблюдаемых значений стереоселективности. Полученные результаты показывают, что доступные аминокислоты могут эффективно использоваться в качестве высокоселективных хиральных органокатализаторов в асимметрических альдольных реакциях, проводимых в условиях микропотока.

В рамках данной работы выявлены преимущества применения микрофлюидных технологий по сравнению с классическими методами синтеза в колбе для реакций восстановления ароматических нитросоединений и альдольной реакции.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы: Синтез осуществляли в непрерывном проточном микрореакторе Qmix (CETONI), используя металлический Т-образный смеситель для объединения реагентов и стальную катушку длиной 1 метр с внутренним диаметром 0,8 мм в качестве реакционной зоны.

Для качественного анализа применяли хроматографическую систему «Миллихром А-02» с УФ-детектором и с использованием колонки ProntoSIL-120-5-C18 с размерами 2×75 мм и зернением 5 мкм. В качестве элюента использовали воду наивысшей степени чистоты (элюент А) и ацетонитрил (элюент Б).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C были получены на спектрометре Avance производства Bruker с рабочей частотой 300 и 400 МГц (Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН). При подготовке образцов применяли следующие дейтерированные растворители: DMSO-d_6 , CDCl_3 , ацетон- d_6 и D_2O .

Хиральный анализ методом ВЭЖХ выполняли с колонкой Chirobitic TAG (250×4,6 мм) при добавлении 0,2 % диэтиламина, скоростью потока 0,70 мл/мин и УФ-регистрацией при 210 нм.

Мониторинг протекания реакций осуществляли тонкослойной хроматографией на пластинках DC Kieselgel 60 F254 (MERCK). Для выделения целевых соединений использовали колоночную хроматографию на силикагеле 60 (размер частиц 0,063–0,2 мм) фирмы Macherey-Nagel.

При колоночной хроматографии применяли колонку длиной 50 см, заполненную Kieselgel 60 (0,063–0,2 мм), с элюированием смесью н-гептана и изопропанола в соотношении 9 : 1.

Рентгеноструктурный анализ проводили на дифрактометре Bruker SMART-1000.

ИК-спектры регистрировали на спектрометре Nicolet iS5 при 20 °С в области 500–4000 cm^{-1} с использованием оптики ZnSe, при погрешности измерения не более 0,8 cm^{-1} . Образцы анализировали как с использованием KBr, так и без него.

Размер частиц анализировали методом динамического светорассеяния

(DLS, Dynamic Light Scattering). Измерения проводились с помощью ZETASIZER Nano-ZS при температуре 35 °С. Для анализа использовался лазер с длиной волн 633 нм.

Материалы: материалы были получены от АО «ЭКОС-1»: паранитробензальдегид, нитрометан (хч), цинхонидин, циклогексанон (хч), этанол, L-пролин, D,L-пролин, D-валин, L-трет-лейцин, D-валин, L-гистидин, н-гептан (чда), изопропиловый спирт (хч) и ацетонитрил (хч).

2,4,4'-Триаминобензанилид (5), ДАФБИ (6), 2,4-динитробензанилид, 2,4'-диаминобензанилид, 4-аминонафталевый ангидрид очищали перекристаллизацией из горячего 5%-ного этанола с добавлением небольшого количества уксусной кислоты. Очистку 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексан-1-она осуществляли с использованием колоночной хроматографии на силикагеле. В качестве элюента применяли смесь гексан/этилацетат. Контроль осуществляли методом тонкослойной хроматографии.

Погрешность измерений сопоставима с требованиями, предъявляемыми к фармацевтическим субстанциям и составляет около 2 %. Это обеспечивает высокую точность получаемых данных. Стандартное отклонение результатов также находится в пределах допустимых норм, что свидетельствует о воспроизводимости и надёжности измерений (приложение таблица 8).

3.1. Синтез соединений

3.1.1. Синтез 2',4',4-триаминобензанилида (5)

Метод 1. Для проведения эксперимента готовят два раствора: А и Б. В колбу для раствора А добавляют 2',4',4-тринитробензанилид (4) в количестве 0,01 ммоль и растворяют его в 10 мл ацетона. Для раствора Б в колбу помещают 0,1 ммоль дитионита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) и растворяют его в воде. Подготовленные растворы переносят в шприцы, которые маркируют как "А" и "Б". Далее их подключают к микрореакторной установке. Конструктивно микрофлюидное оборудование включает в себя Т-образный смеситель реакционную колонну, изготовленную из нержавеющей стали (длина капилляра 1 метр, внутренний

диаметр 0,8 миллиметра). Химическая реакция протекает при комнатной температуре. Скорость подачи реагентов из каждого шприца составляет 0,1 мл/мин, в результате чего общая скорость потока достигает 0,2 мл/мин. Отбор проб производится после прохождения через реактор объема реакционной смеси в 3 мл. Объем пробы составляет 10 мл. Затем к пробе приливают по каплям р-р 10 % H_2SO_4 до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают в растворе серной кислоты. Образцы анализировали методом ЯМР и ИК-спектроскопии (рисунок 74), ВЭЖХ, элементного анализа.

Температура плавления 208 ± 2 °С.

Элементный анализ С 64,6 % Н 6 % N 23,1% О 6,3%. Полученные данные соответствуют расчетным: С, 64.45%; Н, 5.82%; N, 23.13%; О, 6.6%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 22,1 °С, δ / м.д., J/Гц): 7.74-7.72 (d, 2H, $\text{CH-C(NH}_2\text{)-CH}$, $J=8.45$ Гц), 7.34-7.30 (d, 1H, CH-CO , $J=8.45$ Гц), 6.7 (d, 2H, $\text{CH-C(NH}_2\text{)}$, $J=8.45$ Гц), 6.72-6.66 (d, 2H $\text{CH-C(NH}_2\text{)-CH}$, $J=8.45$ Гц), 6.59-6.56 (dd, 1H, $\text{NH}_2\text{-C-CH}$, $J=4.38$ Гц, $J=8.45$ Гц).

ИК спектр (cm^{-1}): 1095 (C-N), 1604 (Ar), 1628 (C=O), 3224 (N-H), 3348 (N-H), 3450 (N-H) (рисунок 71).

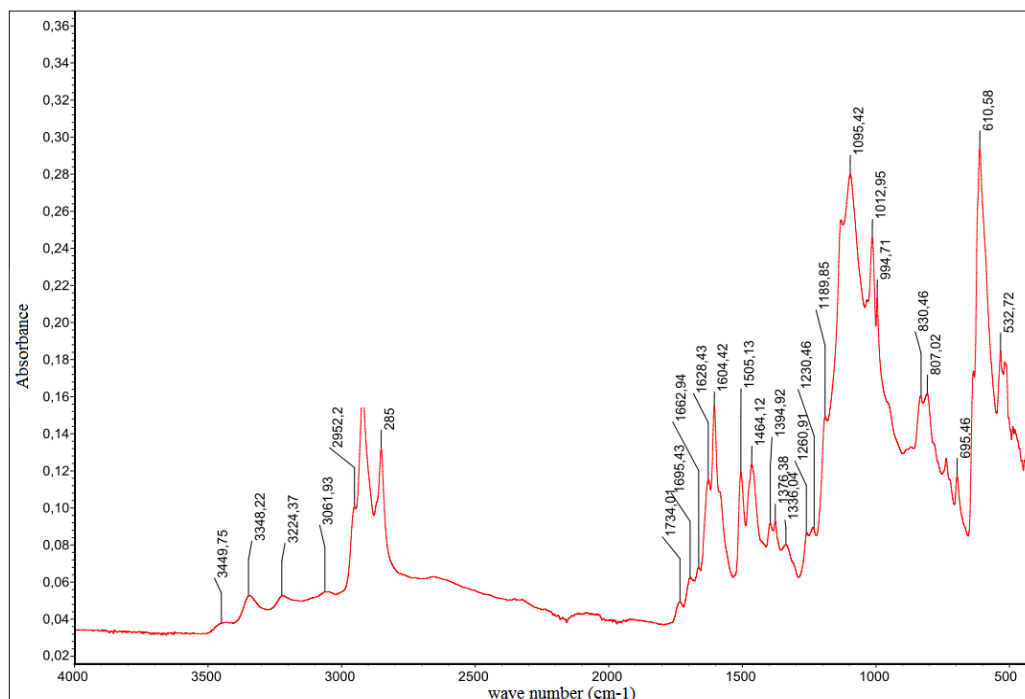


Рисунок 71 – ИК-спектр 2',4',4'-триаминобензанилида

Метод 2. Колбу помещают 2',4',4'-тринитробензанилид (**4**) (0,01 ммоль), дитионит натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) (0,1 ммоль) и добавляют в 10 мл ацетонитрила и 10

мл воды. Реакцию проводят при постоянном перемешивании в течение 4 часов. Образцы анализировали методом ЯМР и ИК-спектроскопии, ВЭЖХ, элементного анализа.

Температура плавления продукта 207 ± 2 °C.

Элементный анализ С 64,5% Н 5,9% N 23% О 6,6%. Полученные данные соответствуют расчетным: С, 64,45%; Н, 5,82%; N, 23,13%; О, 6,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 22,1 °C, δ / м.д., J/Гц): 7.74-7.72 (d. 2H, $\text{CH-C(NH}_2\text{)-CH}$, $J=8.45$), 7.30-7.26 (d. 1H, CH-CO , $J=8.45$ Гц), 6.68 (d. 2H, $\text{CH-C(NH}_2\text{)}$, $J=8.45$ Гц), 6.72-6.66 (d. 2H $\text{CH-C(NH}_2\text{)-CH}$, $J=8.45$ Гц), 6.58-6.55 (dd. 1H, $\text{NH}_2\text{-C-CH}$, $J=4.38$ Гц, $J=8.45$ Гц).

3.1.2. Синтез 2,4'-диаминобензанилида (8)

Метод 1. Для проведения эксперимента готовят два раствора: А и Б. Раствор А: динитробензанилид (8) (0,01 ммоль) и растворяют в 10 мл ацетоне. Раствор Б: 0,1 ммоль дитионита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) и растворяют его в 10 мл воды. Подготовленные растворы переносят в шприцы, которые маркируют как "А" и "Б". Далее их подключают к микрореакторной установке. Конструктивно микрофлюидное оборудование включает в себя Т-образный смеситель реакционную колонну, изготовленную из нержавеющей стали (длина капилляра 1 метр, внутренний диаметр 0,8 миллиметра). Химическая реакция протекает при комнатной температуре. Скорость подачи реагентов из каждого шприца составляет 0,1 мл/мин, в результате чего общая скорость потока достигает 0,2 мл/мин. Отбор проб производится после прохождения через реактор объема реакционной смеси в 3 мл. Объем пробы составляет 10мл. Затем к пробе приливают по каплям р-р H_2SO_4 до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают в растворе серной кислоты. Образцы анализировали методом ЯМР и ИК-спектроскопии, ВЭЖХ, элементного анализа.

Температура плавления 204 ± 2 °C

Элементный анализ С 68,68%; Н 5,74%; N 18,5%; О 7,08%. Полученные данные соответствуют расчетным: С, 68,70%; Н, 5,77%; N, 18,49%; О, 7,04%.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6 , 22,1 °С, δ / м.д., J /Гц): 7,40-7,37 (d, 2H, CH-C(CO)-CH , $J=8.7$ Гц), 7,07-7,04 (d, 2H, CH-C(NH)-CH , $J=8.7$ Гц), 6,96-6,93 (d, 3H, $\text{CH-C(NH}_2\text{)-CH}$, $J=8.7$ Гц), 6,79-6,76 (d, 2H, $\text{CH-C(NH}_2\text{)-CH}$, $J=8.7$ Гц).

Метод 2. Колбу помещают 2,4'-тринитробензанилид (**8**) (0,01 ммоль), дитионит натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) (0,1 ммоль) и добавляют в 10 мл ацетоне и 10 мл воды. Реакцию проводят при постоянном перемешивании в течение 4 часов. Образцы анализировали методом ЯМР и ИК-спектроскопии, ВЭЖХ, элементного анализа.

Температура плавления 202 ± 2 °С.

Элементный анализ С 68,65%; Н 5,77%; N 18,53%; О 7,05%. Полученные данные соответствуют расчетным: С, 68.70%; Н, 5.77%; N, 18.49%; О, 7.04%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 22,1 °С, δ / м.д., J /Гц): 7,40-7,37 (d, 2H, CH-C(CO)-CH , $J=8.7$ Гц), 7,06-7,03 (d, 2H, CH-C(NH)-CH , $J=8.7$ Гц), 6,95-6,92 (d, 3H, $\text{CH-C(NH}_2\text{)-CH}$, $J=8.7$ Гц), 6,75-6,73 (d, 2H, $\text{CH-C(NH}_2\text{)-CH}$, $J=8.7$ Гц).

3.1.3. Синтез 4-амино-1,8-нафталиевого ангидрида (**9**)

Метод 1. Растворы реагентов **А** и **Б**. Раствор **А**: в колбу помещают 4-нитро-1,8-нафталиевого ангидрида (**9**) (0,01 ммоль) и растворяют в 10 мл ацетона. Раствор **Б**: в колбу помещают дитионит натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) (0,1 ммоль) и растворяют в H_2O . Для проведения эксперимента предварительно подготовленные растворы загружают в два шприца, обозначенные как “**А**” и “**Б**”. Далее их подключают к микрореакторной установке. Конструктивно микрофлюидное оборудование включает в себя Т-образный смеситель реакционную колонну, изготовленную из нержавеющей стали (длина капилляра 1 метр, внутренний диаметр 0,8 миллиметра). Химическая реакция протекает при комнатной температуре. Скорость подачи реагентов из каждого шприца составляет 0,1 мл/мин, в результате чего общая скорость потока достигает 0,2 мл/мин. Отбор проб производится после прохождения через реактор объема реакционной смеси в 3 мл. Объем пробы составляет 10 мл. Затем к пробе приливают по каплям р-р H_2SO_4 до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают в растворе серной кислоты. Образцы анализировали методом ЯМР и ИК-спектроскопии, ВЭЖХ, элементного анализа.

Температура плавления 359 ± 2 °С.

Элементный анализ С 67,61% Н 3,42% N 6,48% О 22,49%. Полученные данные соответствуют расчетным: С, 67.61%; Н, 3.31%; N, 6.57%; О, 22.51%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 22,1 °С, δ / м.д., J/Гц): 8,36–8,58 (d, 1H, 2H-Ar, $J=7,63$ Гц), 8,27–8,08 (d, 1H, 7H-Ar, $J=7,63$ Гц), 7,80–7,60 (dd, 1H, 6H-Ar, $J=3$ Гц, $J=7,63$ Гц), 7,68–7,20 (dd, 1H, 3H-Ar, $J=3$ Гц, $J=7,63$ Гц), 7,35–7,06 (d, 1H, 5H-Ar, $J=7,63$ Гц).

Метод 2. Колбу помещают 4-амино-1,8-нафталиевого ангидрида (**9**) (0,01 ммоль), дитионит натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) (0,1 ммоль) и добавляют в 10 мл ацетона и 10 мл воды. Реакцию проводят при постоянном перемешивании в течение 4 часов.

Образцы анализировали методом ЯМР и ИК-спектроскопии, ВЭЖХ, элементного анализа.

Температура плавления 359 ± 2 °С.

Элементный анализ С 67,6% Н 3,4% N 6,5% О 22,5%. Полученные данные соответствуют расчетным: С, 67.61%; Н, 3.31%; N, 6.57%; О, 22.51%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 22,1 °С, δ / м.д., J/Гц): 8,36–8,58 (d, 1H, 2H-Ar, $J=7,63$ Гц), 8,27–8,08 (d, 1H, 7H-Ar, $J=7,63$ Гц), 7,80–7,60 (dd, 1H, 6H-Ar, $J=3$ Гц, $J=7,63$ Гц), 7,68–7,20 (dd, 1H, 3H-Ar, $J=3$ Гц, $J=7,63$ Гц), 7,35–7,06 (d, 1H, 5H-Ar, $J=7,63$ Гц).

3.1.4. Синтез 2-нитро-1-(4-нитрофенил)этанола (**12**)

Метод 1. Растворы реагентов А и Б. Раствор А: в колбу помещают паранитробензальдегид (**10**) 0,302 г (2ммоль) и варьируют концентрацию цинхонидина (**11**) 0,0294-0,0589 г (0,1-0,2ммоль), растворяют в EtOH (10мл), если растворяется долго используют ультразвуковую баню без нагревания. Для приготовления раствора Б отмеряют 0,161 мл нитрометана (3 ммоль) и растворяют в 10 мл этанола (EtOH). Для проведения эксперимента предварительно подготовленные растворы загружают в два шприца, обозначенные как “А” и “Б”. Далее их подключают к микрореакторной установке. Конструктивно микрофлюидное оборудование включает в себя Т-образный смеситель реакционную колонну, изготовленную из нержавеющей

стали (длина капилляра 1 метр, внутренний диаметр 0,8 миллиметра). Химическая реакция протекает при комнатной температуре. После подключения шприцов запускают поршневой механизм микрореактора, инициируя подачу растворов в реакционную зону. С использованием компьютерного программного обеспечения устанавливают параметры процесса: скорость потока каждого шприца составляет 0,083 мл/мин (суммарный поток 0,166 мл/мин). Отбор проб производится после прохождения через реактор объема реакционной смеси в 3 мл. Температура поддерживается на уровне 40 °С, нагревание равномерное по всей длине реакционной колонны. Пробы отбирают после того, как через реактор прошли 3 мл реакционной смеси. Затем эксперимент повторяют, изменяя скорость подачи реагентов. При этом соотношение компонентов остается 1:1, а температура реакции не меняется. Пробу отбирают после прохождения через реактор 3 миллилитров реакционной смеси. Далее скорость потока варьируют, сохраняя соотношение реагентов 1:1 и температуру реакции постоянной. Объем каждой собранной пробы составляет 10 мл. После упаривания на роторном испарителе при температуре 40 °С и скорости вращения 180 об/мин, полученные образцы анализируют методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

$R_f = 0,7023$ (элюент этилацетат : гексан = 1 : 1)

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ / м.д., J /Гц): 8,24-8,23 (d, 2H, CH-C-NO_2 , $J=8,7$ Гц), 7,61-7,59 (d, 2H, CH-C-CH-OH , $J=6,0$ Гц), 5,87-5,86 (dd, 1H, CH(OH) , $J=6,0$ Гц, $J=8,7$ Гц), 4,67-4,53 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-NO}_2$, $J=12,5$ Гц).

Метод 2. К продукту, полученному по методу 1, добавляют реагент Б в десятикратном избытке (0,03 моль). Затем раствор размещают в шприцах, которые подключают к подающим линиям микрофлюидного реактора. В системе устанавливают Т-образный смеситель и реакционную колонну длиной 800 мм с внутренним диаметром 0,8 мм. Реакцию проводят при скорости потока 0,083 мл/мин и температуре 75 °С. Пробы отбирают после прохождения через реактор 3 мл раствора, причём скорость потока и температура в процессе эксперимента оставались неизменными. Затем выпаривали на роторном испарителе при 60 °С и 180 об/мин. Образцы анализировали методом ЯМР.

$R_f = 0,701$ (элюент этилацетат : гексан 1:1)

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ / м.д., J /Гц): 8,23-8,21 (d, 2H, CH-C-NO_2 , $J=8,7$

Гц), 7,61-7,59 (d, 2H, CH-C-CH-OH , $J=6,0$ Гц), 5,86-5,85 (dd, 1H, CH(OH) , $J=6,0$ Гц, $J=8,7$ Гц), 4,66-4,50 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-NO}_2$, $J=12,5$ Гц).

Метод 3. Растворы реагентов **А** и **Б**. Раствор **А**: колбу помещают пара-нитробензальдегид (**10**) 0,302г (2 ммоль), растворяют в EtOH (10 мл), если растворяется долго используют ультразвуковую баню без нагревания. Раствор **Б**: наливают 10 мл нитрометана и варьируют концентрацию цинхонидина (**11**) 0,0294/0,0589 г (0,1/0,2 ммоль соответственно). Затем действуют по методике. Реакцию проводят в течение 24 часов, затем выпаривали на ротаторном испарителе при 60 °С и 180 об/мин.

3.1.5. Синтез 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона (**14**)

2-(Гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанон выделяли с применением колоночной хроматографии. В качестве элюента использовали смесь этилацетата и гексана, где на первой стадии применяли соотношение 1 к 2, а затем для создания градиентного режима элюирования использовали состав смеси в отношении 1 к 1.

Метод 1. В круглодонную колбу помещали пара-нитробензойный альдегид (**10**) (0,302 г, что соответствует 2 ммоль), 10 мл циклогексанона (**13**) и L-пролин (0,023 г, что составляет 0,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 24 часов.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 27 °С) 8,11 (d, 2H, HAr, $J = 8,6$), 7,58 (d, 2H, HAr, $J = 8,6$), 4,94 (dd, 1H, H-1', $J = 3,2$ Гц, $J = 8,4$ Гц), 3,90 (d, $J = 3,2$ Гц, OH), 2,40–2,60 (м, 3H), 2,09–2,15 (м, 1H), 1,32–1,83 (м, 5H).

Метод 2. Растворы реагентов **А** и **Б**. Раствор **А**: в колбу помещают L-пролин (либо D,L-пролин) 0,023г (0,2 ммоль) и растворяют в 5 мл EtOH, затем добавляют 5 мл циклогексанона (**13**) (0,048ммоль), Раствор **Б**: в колбу помещают пара-нитробензальдегид (**10**) 0,302г (2 ммоль) растворяют в EtOH (10 мл), если растворяется долго используют ультразвуковую баню без нагревания. Приготовленные растворы помещают в соответствующие шприцы "А" и "Б" и затем подключают их к системе микрореактора. В экспериментальной установке используется Т-образный смеситель, который соединяется с реакционной

колонной длиной 1000 мм и внутренним диаметром 0,8 мм. Температура в змеевике поддерживается на уровне 40 °С. Когда поршни микрореактора начинают движение, растворы из шприцев поступают в систему. Специальное программное обеспечение регулирует скорость подачи каждого раствора: для шприца "А" она составляет 0,083 мл/мин, а для шприца "Б" – 0,083 мл/мин, что в сумме даёт общий расход 0,166 мл/мин. Пробу отбирают после того, как через реактор пройдёт 3 мл раствора. Скорость потока может изменяться в диапазоне от 0,083 до 0,166 мл/мин при условии сохранения соотношения реагентов 1:1. Температура может варьироваться от 25 до 75 °С. Общий объём отобранной пробы составляет 10 мл. После упаривания на роторном испарителе при температуре 40 °С при 180 об/мин. Образцы анализировали методом ЯМР. Образцы анализировали методом ЯМР и ВЭЖХ.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 27 °С) 8,11 (d, 2H, HAr, $J = 8,6$), 7,58 (d, 2H, HAr, $J = 8,6$), 4,94 (dd, 1H, H-1', $J = 3,2$ Гц, $J = 8,4$ Гц), 3,90 (d, $J = 3,2$ Гц, OH), 2,40–2,60 (m, 3H), 2,09–2,15 (m, 1H), 1,32–1,83 (m, 5H).

Метод 3. Растворы реагентов А и Б. Раствор А: в колбу помещают D-валин (либо L-трет-лейцин) 0,023г (0,2 ммоль) и растворяют в 5 мл смеси EtOH : H_2O 9:1, затем добавляют 5 мл циклогексанона (0,048 моль). Далее по методу 1. Образцы анализировали методом ЯМР и ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 27 °С) 8,11 (d, 2H, HAr, $J = 8,6$), 7,58 (d, 2H, HAr, $J = 8,6$), 4,94 (dd, 1H, H-1', $J = 3,2$ Гц, $J = 8,4$ Гц), 3,90 (d, $J = 3,2$ Гц, OH), 2,40–2,60 (m, 3H), 2,09–2,15 (m, 1H), 1,32–1,83 (m, 5H).

Структура отдельных стереомеров (SS, RR, SR, RS) была установлена с учетом литературных данных [157, 158].

3.1.6. Синтез 2-(гидрокси(2-нитрофенил)метил)циклогексанона

Метод 1. В круглодонную колбу помещали о-нитробензальдегид (0,302 г, что соответствует 2 ммоль), 10 мл циклогексанона и L-пролин (0,023 г, что составляет 0,2 ммоль). Полученную смесь непрерывно перемешивали в течение 24 часов. Образцы анализировали методом ЯМР и ВЭЖХ.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 8,21-8,17 (d, 2H, СН-

NO₂ $J=9,00$ Гц), 7,52-7,56 (d, 2H, **CH-CH-OH** $J=9,00$ Гц), 4,79-4,65 (dd, 1H, **CH-OH** $J=4,45$ Гц $J=9,00$ Гц), 2,53-1,31 (m, 8H, **CH₂-CH₂-CH₂-CH₂**).

Метод 2. Растворы реагентов **А** и **Б**. Раствор **А**: в колбу помещают орто-нитробензальдегид 0,302 г (2 ммоль) и варьируют концентрацию цинхонидина 0,0294-0,0589 г (0,1-0,2 ммоль), растворяют в EtOH (10 мл), если растворяется долго используют ультразвуковую баню без нагревания. Раствор **Б** наливают 0,161 мл нитрометана (3 ммоль) с последующим добавлением 10 мл этанола. Смеси разливают по соответствующим шприцам, а затем подсоединяют их к трубкам, которые выводят жидкость из микрореактора. В микрофлюидном реакторе применяется Т-образный смеситель, соединяемый с реакционной колонной длиной 800 мм при внутреннем диаметре 0,8 мм. Нагрев осуществляется равномерно по всей длине змеевика. После активации поршней микрореактора растворы из шприцов подаются в установку, при этом программное обеспечение позволяет установить скорость потока каждого шприца на уровне 0,083 мл/мин (общая скорость потока 0,166 мл/мин) и поддерживать температуру 40 °С. Проба отбирается после прохождения через реактор 3 мл раствора. Дополнительно, скорость потока изменяют с сохранением соотношения реагентов 1 к 1 и установленной температуры реакции, при этом объем отобранной пробы составляет 10 мл. После упаривания в роторном испарителе при 40 °С и 180 об/мин, образцы подвергают анализу методами ЯМР и ВЭЖХ.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 22,1 °С, δ / м.д., J / Гц): 8,20-8,16 (d, 2H, **CH-NO₂** $J=9,00$ Гц), 7,53-7,57 (d, 2H, **CH-CH-OH** $J=9,00$ Гц), 4,75-4,68 (dd, 1H, **CH-OH** $J=4,45$ Гц, $J=9,00$ Гц), 2,53-1,31 (m, 8H, **CH₂-CH₂-CH₂-CH₂**).

3.1.7. Синтез 2-(гидрокси(2-гидрокси-6-нитрофенил)метил)-циклогексан-1-она (18)

Метод 1. В круглодонную колбу помещали 6-нитросалициловый альдегид (**16**) 0,302 г, что соответствует 2 ммоль), 10 мл циклогексанона (**10**) и L-пролин (0,023 г, что составляет 0,2 ммоль). Полученную смесь непрерывно перемешивали в течение 24 часов. Образцы анализировали методом ЯМР и

ВЭЖХ.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 27 °С, δ / м.д., J /Гц): 9.84 (s, 1H, Ar-OH), 7.62-7.58 (dd, 1H C-NO₂-CH-CON, $J=2,89$ Гц, $J=5,59$ Гц), 7.48-7,44 (d, 1H, CH-CH-C-NO₂, $J=5,59$ Гц), 6.82-6,78 (d, 2H, CH-CON, $J=5,59$ Гц), 5.08 (s, 1H, CH-OH), 2.60–2.56 (m, 1H, CH-CO $J=5,59$ Гц), 1.18–2.40 (m, 8H, CH₂).

Метод 2. Растворы реагентов **А** и **Б**. Раствор **А**: в колбу помещают 6-нитросалициловый альдегид (**16**) 0,343 г (2 ммоль) и варьируют концентрацию цинхонидина (**11**) 0,0294-0,0589 г (0,1-0,2 ммоль), растворяют в EtOH (10 мл), если растворяется долго используют ультразвуковую баню без нагревания. В мерный сосуд вводят 0,161 мл (3 ммоль) нитрометана, к которым добавляют 10 мл этанола. Полученный раствор помещают в шприц, обозначенный как «А» или «Б». Затем шприцы подключают к трубопроводам для подачи жидкости в микрореактор. В микрофлюидной системе используется Т-образный смеситель, соединённый с реакционной колонной длиной 800 мм и внутренним диаметром 0,8 мм. Нагрев равномерно распределяется по всей длине змеевика. При запуске поршней микрореактора растворы из шприцев поступают в реактор. Программное обеспечение регулирует скорость потока для каждого шприца на уровне 0,083 мл/мин (общая скорость 0,166 мл/мин) и поддерживает температуру раствора на уровне 40 °С. Пробу отбирают после прохождения через реактор объёма 3 мл. В последующих экспериментах скорость потока изменяли, сохраняя соотношение реагентов 1:1 и заданную температуру реакции. Собранный объём пробы составлял 10 мл, который затем подвергали упариванию в роторном испарителе при 40 °С и частоте вращения 180 об/мин. Образцы анализировали методом ЯМР и ВЭЖХ.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 27 °С, δ / м.д., J /Гц): 9.88 (s, 1H, Ar-OH), 7.60-7.58 (dd, 1H, C-NO₂-CH-CH-OH, $J=2,89$ Гц, $J=5,59$ Гц), 7.47-7,43 (d, 1H, CH-CH-C-NO₂, $J=5,59$ Гц), 6.82-6,78 (d, 2H, CH-CON, $J=5,59$ Гц), 5.07 (s, 1H, CH-OH), 2.60–2.56 (m, 1H, CH-CO $J=5,59$ Гц), 1.16–2.38 (m, 8H, CH₂).

3.1.8. Синтез 2-(гидрокси(2-гидрокси-4-нитрофенил)метил)-циклогексан-1-она (19)

Метод 1. В круглодонную колбу помещали 4-нитросалициловый альдегид (0,302 г, что соответствует 2 ммоль), 10 мл циклогексанона и L-пролин (0,023 г, что составляет 0,2 ммоль). Полученную смесь непрерывно перемешивали в течение 24 часов. Образцы анализировали методом ЯМР и ВЭЖХ.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 27 °C, δ / м.д., J/Гц): 9.85 (s, 1H, Ar-OH), 7.54-7.50 (dd, 1H, C-NO₂-CH-COH, J=2,1 Гц, J=4,2 Гц), 7.40-7.36 (d, 1H, CH-CH-C-NO₂, J=2.1 Гц), 6.82-6.78 (d, 2H, CH-CHOH, J=2.1 Гц), 5.11 (s, 1H, CH-OH), 2.55–2.60 (m, 1H, CH-CO J=4,2 Гц), 1.18–2.40 (m, 8H, CH₂).

Метод 2. Растворы реагентов А и Б. Раствор А: в колбу помещают 4-нитросалициловый альдегид (17) 0,334 г (2 ммоль) и варьируют концентрацию цинхонидина (11) 0,0294-0,0589 г (0,1-0,2 ммоль), растворяют в EtOH (10 мл), если растворяется долго используют ультразвуковую баню без нагревания. В мерный сосуд вводят 0,161 мл (3 ммоль) нитрометана, к которым добавляют 10 мл этанола. Полученный раствор Б вводится в шприцы, маркированные как «А» и «Б». Затем эти шприцы подключаются к системе трубопроводов для подачи жидкости в микрореактор. В микрофлюидной установке используется Т-образный смеситель, который соединён с реакционной колонной длиной 800 мм и внутренним диаметром 0,8 мм. Нагрев колонны осуществляется равномерно по всей её длине с помощью змеевика. При активации поршней микрореактора растворы из шприцев подаются в реактор. Программное обеспечение системы регулирует скорость потока для каждого шприца, которая составляет 0,083 мл/мин (общая скорость 0,166 мл/мин), и поддерживает температуру раствора на уровне 40 °C. Проба отбирается после того, как через реактор пройдёт 3 мл раствора. В последующих экспериментах скорость потока изменялась, при этом сохранялось соотношение реагентов 1:1 и заданная температура реакции. Собранный объём пробы составлял 10 мл, который затем подвергали упариванию в роторном испарителе при 40 °C и частоте вращения 180 об/мин. Образцы анализировали методом ЯМР и ВЭЖХ.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 27 °C, δ / м.д., J/Гц): 9.85 (s, 1H, Ar-OH),

7.54-7.50 (dd, 1H, C-NO₂-CH-COH, $J=2,1$ Гц, $J=4,2$ Гц), 7.40-7.36 (d, 1H, CH-CH-C-NO₂, $J=2,1$ Гц), 6.82-6.78 (d, 2H, CH-CH-OH, $J=2,1$ Гц), 5.11 (s, 1H, CH-OH), 2.55–2.60 (m, 1H, CH-CO $J=4,2$ Гц), 1.18–2.40 (m, 8H, CH₂).

3.2. ВЭЖХ-анализ полученных соединений

Для проведения реакции использовали 1 ммоль вещества **10** и 10 ммоль вещества **11**, в качестве растворителя использовали смесь этанола/воды (19:1), катализатор – 10 моль%, выход определялся методом ЯМР ¹H с мониторингом методом ВЭЖХ, колонка Chirobitic TAG 250×4,6 мм; 0,2% DEA, 0,70 мл/мин, детектор УФ-излучения 210 нм.

Выходы продуктов реакций определялись с использованием метода ¹H ЯМР в сочетании с мониторингом с помощью ВЭЖХ-анализа. Применялась колонка Chirobitic TAG 250×4,6 мм, при этом элюент содержал 0,2 % DEA, а расход составлял 0,70 мл/мин; регистрация осуществлялась детектором УФ-излучения при длине волны 210 нм. Перед проведением анализов были выполнены стандартные процедуры подготовки хроматографа. Сначала оборудование промывали, проверяли на утечки и стабилизировали температурный режим с помощью термостата, после чего инжектор промывали ацетонитрилом объемом 500 мкл при скорости потока 200 мкл/мин.

После этого производилась промывка инъекционной иглы и хроматографической колонки специальным элюентным раствором, состоящим из смеси воды и ацетонитрила в пропорции 30 : 70. Объем промывки составлял 2000 мкл, а скорость потока была установлена на отметке 150 мкл/мин. После завершения подготовительных процедур прибор был готов к проведению анализа реакционной смеси, полученной в микрофлюидном реакторе. Калибровка системы проводилась с применением пяти стандартных растворов, которые содержали очищенные вещества, полученные методом колоночной хроматографии. Концентрация этих стандартных образцов изменялась в диапазоне от 0,05 до 1 мг/мл. В качестве растворителя был использован ацетонитрил.

Подготовка проб включала ультразвуковое диспергирование с последующим центрифугированием. Полученные растворы распределялись по специальным фламам, которые затем размещались в автоматическом пробоотборнике хроматографа для дальнейшего анализа. Хроматографическое разделение осуществлялось на колонке при температуре 35 °С и скорости потока подвижной фазы 150 мкл/мин. В качестве растворителей использовались вода (элюент А) и ацетонитрил (элюент Б). Градиентное элюирование начиналось с содержания ацетонитрила 5 %, которое постепенно увеличивалось до 80 %. Общий объем элюента, проходящего через колонку за один цикл анализа, составлял 2000 мкл. Для регистрации сигналов использовался УФ-детектор, настроенный на диапазон длин волн от 220 до 254 нм, а объем вводимого образца составлял 2 мкл. Обработка хроматографических пиков выполнялась с использованием программного обеспечения "МультиХром" после завершения серии анализов. Калибровочные кривые для количественного определения компонентов строились на основе усредненных значений площадей пиков, полученных в трех измерениях (рисунки 74–76).

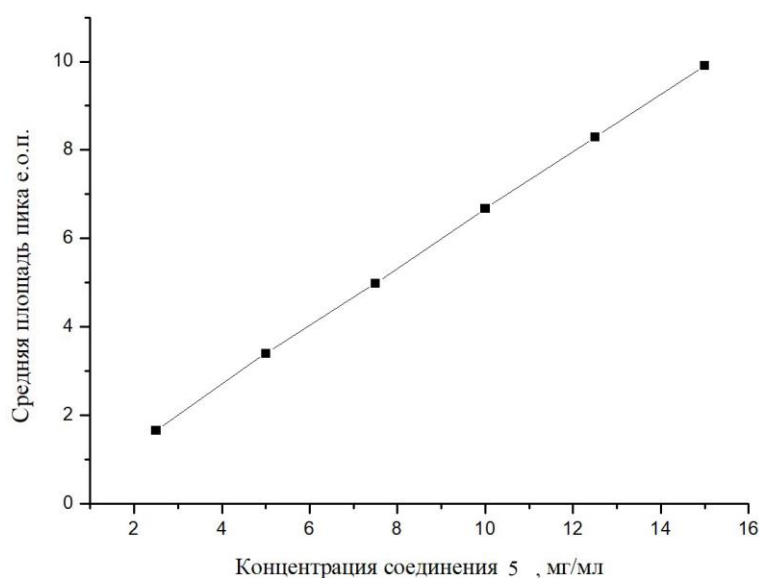


Рисунок 74 – График градуировочной зависимости концентрации раствора 2',4',4-триаминобензанилида 5 от площади пика на хроматограмме ($R_{\text{корр.}} = 0,9996$)

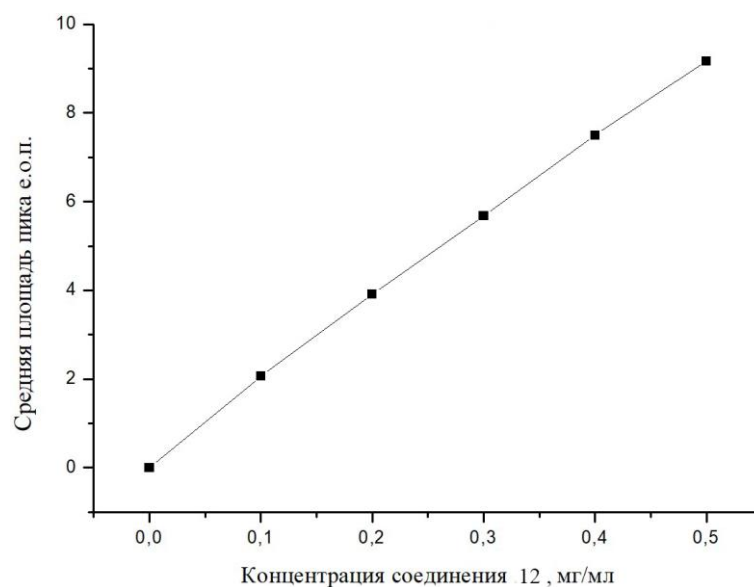


Рисунок 75 – График градуировочной зависимости концентрации раствора нитроальдоля **169** от площади пика на хроматограмме ($R_{\text{корр.}} = 0,9999$)

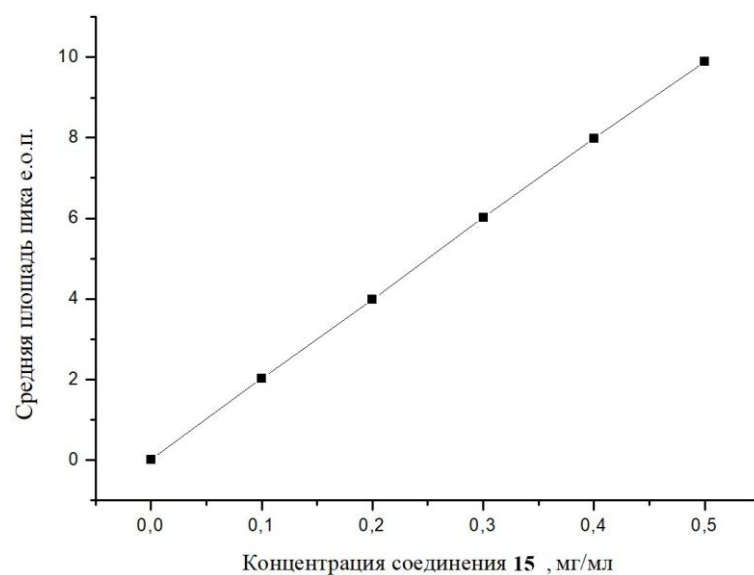


Рисунок 76 – График градуировочной зависимости концентрации раствора ненасыщенного соединения **8** от площади пика на хроматограмме ($R_{\text{корр.}} = 0,9999$)

Цифровое значение вычислялось по формуле (7):

$$R^2 = 1 - \frac{SS_{\text{res}}}{SS_{\text{tot}}} = \frac{\sum_i (c_i - f_i)^2}{\sum_i (c_i - c_\mu)^2} \quad (7)$$

где

c_i – концентрация вещества в i измерении;

c_μ – среднее значение концентраций из n измерений;

f_i – расчетное значение концентрации вещества в i измерении. Расчет стандартного отклонения осуществляется в соответствии с уравнением (8):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (c_i - c_\mu)^2}{n-1}} \quad (8)$$

Доверительный интервал был рассчитан следующим образом (9):

$$\delta = \pm \sigma t(n-1; \alpha) \quad (9)$$

где $t(n-1; \alpha)$ коэффициент Стьюдента равным $\alpha = 0.95$ и $n = 5$.

Для оценки точности измерений определяют допустимую погрешность, что важно для методов, требующих высокой степени достоверности результатов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Этот параметр показывает, насколько измеренные значения могут отклоняться от истинного, сохраняя при этом требуемую точность. В зависимости от типа анализируемого вещества и целей исследования, допустимая погрешность может варьироваться. Для количественного анализа методом ВЭЖХ обычно применяют следующие значения: для фармацевтических препаратов: $\pm 2\%$; для биологических образцов и сложных матриц: $\pm 5\%$; в фармакопейных методиках отклонения не превышают $1-3\%$ для основного вещества. Для корректности результата анализ одной и той же пробы проводят несколько раз и вычисляют стандартное отклонение серии по формуле 10:

$$RSD = (S/\bar{X}) \cdot 100\% \quad (10)$$

где RSD – стандартное отклонение серии (повторяемость), %; S – стандартное отклонение; $\bar{X}$ – среднее значение.

Среднее значение – среднеарифметическое повторов, а стандартное отклонение вычисляется по формуле 11:

$$S = \sqrt{\sum (x_i - \bar{X})^2 / (n - 1)} \quad (11)$$

где x_i – значение повторения, n – количество повторений (Все расчёты приведены в Приложении таблицы 8-15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены преимущества применения микрофлюидных технологий по сравнению с классическими методами синтеза в колбе для реакций восстановления ароматических нитросоединений дитионитом натрия и альдольной реакции, катализируемой аминокислотами.

Выводы:

1. Восстановление ароматических нитросоединений дитионитом натрия протекает с высокими выходами в гетерогенной среде с размерами частиц от 100 до 1200 нм. Установлена влияние скорости перемешивания в емкостном реакторе на скорость протекания процесса.
2. Предложены оптимальные условия синтеза ароматических аминов как в классических условиях, так и в условиях микропотока с выходами до 99%. Установлено, что в микрореакторе интенсивность процесса выше в 25 раз, а время реакции сокращается в среднем в 10 раз.
3. Установлено, что проведение стереоселективной альдольной реакции циклогексанона с нитробензальдегидом, катализируемой аминокислотами в микрофлюидных условиях позволяет сократить время реакции на порядок по сравнению процессом в емкостном реакторе, а понижение температуры до -10 °C при использовании L-Pro приводит к увеличению энантиоселективности процесса до 94 % с выделением целевого (SR)-*анти*-стереоизомера с выходом до 96 %. Макрокинетическое сравнение альдольной реакции замещенных нитробензальдегидов как в емкостном, так и в микрофлюидном реакторе указывает на преимущество последнего подхода благодаря сокращению времени синтеза на 2 порядка и повышению интенсивности процесса на 5 порядка.
4. Показано, что замена аминокислоты L-Pro на L-*трет*-Leu в стереоселективной альдольной реакции нитробензальдегидов с циклогексаноном приводит в микропоточных условиях при 25 °C к повышению выхода целевого (SR)-*анти*-стереоизомера с 96 до 99 %, стереоселективности до 96 % *ee* и улучшению соотношения *anti/sin* до 25:1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлов П.А. Синтез 4-хлор-1,8-нафталя ангидрида с применением микрофлюидных технологий / В. А. Павлов, А.О. Меньков, М. И. Семчукова [и др.] // Успехи в химии и химической технологии. – 2020. – Т. 34. – № 8 (231). – С. 51-53.
2. Mou L. Materials for Microfluidic Immunoassays: A Review / L. Mou, X. Jiang. // Advanced healthcare materials – 2017. – Vol. 6. – №. 15. – P. 1601403..
3. Kochetkov K.A. Microfluidic asymmetrical synthesis and chiral analysis / K. A. Kochetkov, N. A. Bystrova, P. A. Pavlov [et al.] // Journal of Industrial and Engineering Chemistry. – 2022. – Vol. 115. – P. 62-91.
4. Lee C.-C. Multistep Synthesis of a Radiolabeled Imaging Probe Using Integrated Microfluidics / C.-C. Lee, G. Sui, A. Elizarov [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 310. – № 5755. – P. 1793-1796.
5. Hartman, R. L. Deciding Whether To Go with the Flow: Evaluating the Merits of Flow Reactors for Synthesis / R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen // Angewandte Chemie International Edition. – 2011. – Vol. 50. – Deciding Whether To Go with the Flow. – № 33. – P. 7502-7519.
6. Asai T. Switching Reaction Pathways of Benzo[*b*]thiophen-3-ylolithium and Benzo[*b*]furan-3-ylolithium Based on High-resolution Residence-time and Temperature Control in a Flow Microreactor / T. Asai, A. Takata, Y. Ushiogi [et al.] // Chemistry Letters. – 2011. – Vol. 40. – № 4. – P. 393-395.
7. Illg T. Continuous Synthesis of tert-Butyl Peroxypivalate using a Single-Channel Microreactor Equipped with Orifices as Emulsification Units / T. Illg, V. Hessel, P. Löb, J. C. Schouten // ChemSusChem. – 2011. – Vol. 4. – № 3. – P. 392-398.
8. Ощепков, М. С. Разработка технологии получения и исследование новых флуоресцирующих ингибиторов солеотложения для водооборотных систем и установок обратного осмоса : 1.4.8 Химия элементоорганических соединений (химические науки) / М. С. Ощепков. – 2021. – 276 с.
9. Fitzpatrick, D. E. Enabling Technologies for the Future of Chemical Synthesis / D. E. Fitzpatrick, C. Battilocchio, S. V. Ley // ACS Central Science. – 2016. – Vol. 2. – № 3. – P. 131-138.

10. Almeida, A. F. de. Synthetic organic chemistry driven by artificial intelligence / A. F. de Almeida, R. Moreira, T. Rodrigues // *Nature Reviews Chemistry*. – 2019. – Vol. 3. – № 10. – P. 589-604.
11. Liu C. Automated synthesis of prexasertib and derivatives enabled by continuous-flow solid-phase synthesis / C. Liu, J. Xie, W. Wu [et al.] // *Nature Chemistry*. – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. 451-457.
12. Plutschack M. B. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry / M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger // *Chemical Reviews*. – 2017. – Vol. 117. – № 18. – P. 11796-11893.
13. Knox, S. T. Enabling technologies in polymer synthesis: accessing a new design space for advanced polymer materials / S. T. Knox, N. J. Warren // *Reaction Chemistry & Engineering*. – 2020. – Vol. 5. – Enabling technologies in polymer synthesis. – № 3. – P. 405-423.
14. Gutmann, B. Forbidden chemistries — paths to a sustainable future engaging continuous processing / B. Gutmann, C. O. Kappe // *Journal of Flow Chemistry*. – 2017. – Vol. 7. – № 3–4. – P. 65-71.
15. Hughes, D. L. Applications of Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry—Highlights of the Recent Patent Literature / D. L. Hughes // *Organic Process Research & Development*. – 2020. – Vol. 24. – № 10. – P. 1850-1860.
16. Baumann M. A Perspective on Continuous Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry / M. Baumann, T. S. Moody, M. Smyth, S. Wharry // *Organic Process Research & Development*. – 2020. – Vol. 24. – № 10. – P. 1802-1813.
17. Jensen, K. F. Microfluidics for Chemical Synthesis: Flow Chemistry / K. F. Jensen. // arXiv preprint arXiv:1802.05611. – 2018.
18. Fukuyama T. Adventures in Inner Space: Microflow Systems for Practical Organic Synthesis / T. Fukuyama, M. T. Rahman, M. Sato, I. Ryu // *Synlett*. – 2008. – Vol. 2008. – Adventures in Inner Space. – № 2. – P. 151-163.
19. Lee, C.-C. A microfluidic oligonucleotide synthesizer / C.-C. Lee, T. M. Snyder, S. R. Quake // *Nucleic Acids Research*. – 2010. – Vol. 38. – № 8. – P. 2514-2521.
20. Jiao J. Multi-Step Continuous-Flow Organic Synthesis: Opportunities and Challenges / J. Jiao, W. Nie, T. Yu [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2021. – Vol. 27. – Multi-Step Continuous-Flow Organic Synthesis. – № 15. – P. 4817-4838.

21. Kockmann N. Enabling continuous-flow chemistry in microstructured devices for pharmaceutical and fine-chemical production / N. Kockmann, M. Gottsponer, B. Zimmermann, D. M. Roberge // *Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)*. – 2008. – Vol. 14. – № 25. – P. 7470-7477.
22. Gutmann, B. Continuous-Flow Technology—A Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients / B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – Vol. 54. – № 23. – P. 6688-6728.
23. Lovato, K. The application of modern reactions in large-scale synthesis / K. Lovato, P. S. Fier, K. M. Maloney // *Nature Reviews Chemistry*. – 2021. – Vol. 5. – № 8. – P. 546-563.
24. Hindson B. J. High-Throughput Droplet Digital PCR System for Absolute Quantitation of DNA Copy Number / B. J. Hindson, K. D. Ness, D. A. Masquelier [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2011. – Vol. 83. – № 22. – P. 8604-8610.
25. Noël T. Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions in Flow: Multistep Synthesis Enabled by a Microfluidic Extraction / T. Noël, S. Kuhn, A. J. Musacchio [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – Vol. 50. – Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions in Flow. – № 26. – P. 5943-5946.
26. Haswell, S. J. Green chemistry: synthesis in micro reactors / S. J. Haswell, P. Watts // *Green Chemistry*. – 2003. – Vol. 5. – Green chemistry. – № 2. – P. 240-249.
27. Bryan M. C. Key Green Chemistry research areas from a pharmaceutical manufacturers' perspective revisited / M. C. Bryan, P. J. Dunn, D. Entwistle [et al.] // *Green Chemistry*. – 2018. – Vol. 20. – № 22. – P. 5082-5103.
28. Křištofiková D. Green Asymmetric Organocatalysis / D. Křištofiková, V. Modrocká, M. Mečiarová, R. Šebesta // *ChemSusChem*. – 2020. – Vol. 13. – № 11. – P. 2828-2858.
29. Liao J. Transition-metal catalyzed asymmetric reactions under continuous flow from 2015 to early 2020 / J. Liao, S. Zhang, Z. Wang [et al.] // *Green Synthesis and Catalysis*. – 2020. – Vol. 1. – № 2. – P. 121-133.
30. Yue, C. Highly enantioselective immobilized prolinamide-catalyzed aldol reactions in continuous-flow systems: effect of water on the catalyst lifetime and application in the synthesis of a chiral fempentadiol analogue / C. Yue, Y. Yamashita, S. Kobayashi // *Green Chemistry*. – 2021. – Vol. 23. – Highly enantioselective

immobilized prolinamide-catalyzed aldol reactions in continuous-flow systems. – № 5. – P. 1989-1994.

31. Guo M. T. Droplet microfluidics for high-throughput biological assays / M. T. Guo, A. Rotem, J. A. Heyman, D. A. Weitz // *Lab on a Chip*. – 2012. – Vol. 12. – № 12. – P. 2146-2155.

32. Günther, A. Multiphase microfluidics: from flow characteristics to chemical and materials synthesis / A. Günther, K. F. Jensen // *Lab on a Chip*. – 2006. – Vol. 6. – Multiphase microfluidics. – № 12. – P. 1487-1503.

33. Chiu, F. W. Y. High-throughput droplet-based microfluidics for directed evolution of enzymes / F. W. Y. Chiu, S. Stavrakis // *ELECTROPHORESIS*. – 2019. – Vol. 40. – № 21. – P. 2860-2872.

34. Rossi S. Stereoselective Catalytic Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients in Homemade 3D-Printed Mesoreactors / S. Rossi, R. Porta, D. Brenna [et al.] // *Angewandte Chemie*. – 2017. – Vol. 129. – № 15. – P. 4354-4358.

35. Puglisi, A. Stereoselective organocatalysis and flow chemistry / A. Puglisi, S. Rossi // *Physical Sciences Reviews*. – 2021. – Vol. 6. – № 4. – P. 20180099.

36. Sugisawa, N. Recent Advances in Continuous-Flow Reactions Using Metal-Free Homogeneous Catalysts / N. Sugisawa, H. Nakamura, S. Fuse // *Catalysts*. – 2020. – Vol. 10. – № 11. – P. 1321.

37. Ding, K. Homochiral Metal–Organic Coordination Polymers for Heterogeneous Enantioselective Catalysis: Self-Supporting Strategy / K. Ding, Z. Wang. – Text : electronic // *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany. – 2008 – P. 323-355.

38. Yu T. Recent Advances in Continuous-Flow Enantioselective Catalysis / T. Yu, Z. Ding, W. Nie [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2020. – Vol. 26. – № 26. – P. 5729-5747.

39. Valera F. E. The Flow's the Thing...Or Is It? Assessing the Merits of Homogeneous Reactions in Flask and Flow / F. E. Valera, M. Quaranta, A. Moran [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2010. – T. 49. – The Flow's the Thing...□Or Is It? – № 14. – C. 2478-2485.

40. Chinnusamy T. Application of Metal-Based Reagents and Catalysts in Microstructured Flow Devices / T. Chinnusamy, S. Yudha S, M. Hager [et al.] // *ChemSusChem*. – 2012. – Vol. 5. – № 2. – P. 247-255.
41. Yamamoto, T. Continuous Production Using a T-Shaped Micro/Milli-Reactor for RUCY-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Acetophenone / T. Yamamoto, O. Tonomura, A. Nagaki // *Journal of Chemical Engineering of Japan*. – 2020. – Vol. 53. – № 2. – P. 73-77.
42. Newton S. Asymmetric Homogeneous Hydrogenation in Flow using a Tube-in-Tube Reactor / S. Newton, S. V. Ley, E. C. Arcé, D. M. Grainger // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2012. – Vol. 354. – № 9. – P. 1805-1812.
43. Balogh S. Asymmetric hydrogenation of C-C double bonds using Rh-complex under homogeneous, heterogeneous and continuous mode conditions / S. Balogh, G. Farkas, J. Madarász [et al.] // *Green Chemistry*. – 2012. – Vol. 14. – № 4. – P. 1146.
44. Bellefon C. Asymmetric catalytic hydrogenations at micro-litre scale in a helicoidal single channel falling film micro-reactor : Catalytic Microstructured Reactors / C. de Bellefon, T. Lamouille, N. Pestre [et al.] // *Catalysis Today*. – 2005. – Vol. 110. – № 1. – P. 179-187.
45. Kluson P. Molecular structure effects of [NR₂][Tf₂N] ionic liquids on their flow properties in the microfluidic chip reactor—a complete validation study / P. Kluson, P. Stavarek, V. Penkavova [et al.] // *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. – 2017. – Vol. 111. – P. 57-66.
46. Kluson P. Microfluidic chip reactor and the stereoselective hydrogenation of methylacetoacetate over (R)-Ru-BINAP in the [N₈][Tf₂N]/methanol/water mixed phase / P. Kluson, P. Stavarek, V. Penkavova [et al.] // *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. – 2017. – Vol. 115. – P. 39-45.
47. Hintermair U. Continuous Enantioselective Hydrogenation with a Molecular Catalyst in Supported Ionic Liquid Phase under Supercritical CO₂ Flow / U. Hintermair, T. Höfener, T. Pullmann [et al.] // *ChemCatChem*. – 2010. – Vol. 2. – № 2. – P. 150-154.
48. Riisager A. Supported Ionic Liquid Phase (SILP) Catalysis: An Innovative Concept for Homogeneous Catalysis in Continuous Fixed-Bed Reactors / A. Riisager, R. Fehrmann, M. Haumann, P. Wasserscheid // *European Journal of Inorganic*

Chemistry. – 2006. – Vol. 2006. – Supported Ionic Liquid Phase (SILP) Catalysis. – № 4. – P. 695-706.

49. Mehnert, C. P. Supported Ionic Liquid Catalysis / C. P. Mehnert // Chemistry – A European Journal. – 2005. – Vol. 11. – № 1. – P. 50-56.

50. Rueping, M. Continuous-flow catalytic asymmetric hydrogenations: Reaction optimization using FTIR inline analysis / M. Rueping, T. Bootwicha, E. Sugiono // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 8. – Continuous-flow catalytic asymmetric hydrogenations. – № 1. – P. 300-307.

51. Fritzsche S. Asymmetric Organocatalysis and Analysis on a Single Microfluidic Nanospray Chip / S. Fritzsche, S. Ohla, P. Glaser [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2011. – T. 50. – № 40. – C. 9467-9470.

52. Porta R. STEREOSELECTIVE CATALYTIC REACTIONS UNDER CONTINUOUS FLOW CONDITIONS / R. Porta. – 2017.

53. Kluson P. Stereoselective synthesis of optical isomers of ethyl 4-chloro-3-hydroxybutyrate in a microfluidic chip reactor / P. Kluson, P. Stavarek, V. Penkavova [et al.] // Journal of Flow Chemistry. – 2019. – Vol. 9. – № 4. – P. 221-230.

54. Johnson M. D. Development and Scale-Up of a Continuous, High-Pressure, Asymmetric Hydrogenation Reaction, Workup, and Isolation / M. D. Johnson, S. A. May, J. R. Calvin [et al.] // Organic Process Research & Development. – 2012. – Vol. 16. – № 5. – P. 1017-1038.

55. Benaglia M. Organocatalysis Chemistry in Flow / M. Benaglia, A. Puglisi, R. Porta, F. Coccia // Current Organocatalysis. – 2015. – Vol. 02. – P. 1.

56. Sakeda K. Asymmetric photosensitized addition of methanol to (R)-(+)-(Z)-limonene in a microreactor / K. Sakeda, K. Wakabayashi, Y. Matsushita [et al.] // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2007. – Vol. 192. – № 2. – P. 166-171.

57. Wootton, R. C. R. A Microfabricated Nanoreactor for Safe, Continuous Generation and Use of Singlet Oxygen / R. C. R. Wootton, R. Fortt, A. J. de Mello // Organic Process Research & Development. – 2002. – Vol. 6. – № 2. – P. 187-189.

58. Abrams M. L. Continuous Liquid Vapor Reactions Part 2: Asymmetric Hydroformylation with Rhodium-Bisdiazaphos Catalysts in a Vertical Pipes-in-Series Reactor / M. L. Abrams, J. Y. Buser, J. R. Calvin [et al.] // Organic Process Research &

- Development. – 2016. – Vol. 20. – Continuous Liquid Vapor Reactions Part 2. – № 5. – P. 901-910.
59. Gilmore K. Continuous synthesis of artemisinin-derived medicines / K. Gilmore, D. Kopetzki, J. Weon Lee [et al.] // *Chemical Communications*. – 2014. – Vol. 50. – № 84. – P. 12652-12655.
60. Kopetzki, D. A Continuous-Flow Process for the Synthesis of Artemisinin / D. Kopetzki, F. Lévesque, P. H. Seeberger // *Chemistry – A European Journal*. – 2013. – Vol. 19. – № 17. – P. 5450-5456.
61. Turconi J. Semisynthetic Artemisinin, the Chemical Path to Industrial Production / J. Turconi, F. Griolet, R. Guevel [et al.] // *Organic Process Research & Development*. – 2014. – Vol. 18. – № 3. – P. 417-422.
62. Hübner S. An Ozonolysis–Reduction Sequence for the Synthesis of Pharmaceutical Intermediates in Microstructured Devices / S. Hübner, U. Bentrup, U. Budde [et al.] // *Organic Process Research & Development*. – 2009. – Vol. 13. – № 5. – P. 952-960.
63. Hartung, A. Advantages of Synthesizing trans-1,2-Cyclohexanediol in a Continuous Flow Microreactor over a Standard Glass Apparatus / A. Hartung, M. A. Keane, A. Kraft // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – Vol. 72. – № 26. – P. 10235-10238.
64. Hashimoto, K. Self-Assembled Asymmetric Catalyst Engaged in a Continuous-Flow Platform: An Anti-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction / K. Hashimoto, N. Kumagai, M. Shibasaki // *Organic Letters*. – 2014. – Vol. 16. – Self-Assembled Asymmetric Catalyst Engaged in a Continuous-Flow Platform. – № 13. – P. 3496-3499.
65. Palomo, C. Recent Advances in the Catalytic Asymmetric Nitroaldol (Henry) Reaction / C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – Vol. 2007. – № 16. – P. 2561-2574.
66. Nonoyama, A. Asymmetric flow catalysis: Mix-and-go solid-phase Nd/Na catalyst for expeditious enantioselective access to a key intermediate of AZD7594 / A. Nonoyama, N. Kumagai, M. Shibasaki // *Tetrahedron*. – 2017. – Vol. 73. – Asymmetric flow catalysis. – № 11. – P. 1517-1521.

67. Carter H. L. Rapid route design of AZD7594 / H. L. Carter, A. W. Connor, R. Hart [et al.] // *Reaction Chemistry & Engineering*. – 2019. – Vol. 4. – № 9. – P. 1658-1673.
68. Jönsson C. Asymmetric catalysis in a micro reactor—Ce, Yb and Lu catalysed enantioselective addition of trimethylsilyl cyanide to benzaldehyde : Synthesis and Applications of Non-Racemic Cyanohydrins and alpha-Amino Nitriles / C. Jönsson, S. Lundgren, S. J. Haswell, C. Moberg // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60. – № 46. – P. 10515-10520.
69. Greenway G. M. The use of a novel microreactor for high throughput continuous flow organic synthesis / G. M. Greenway, S. J. Haswell, D. O. Morgan [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2000. – Vol. 63. – № 3. – P. 153-158.
70. McCreedy, T. Microfabricated reactors for on-chip heterogeneous catalysis / T. McCreedy, N. G. Wilson // *Analyst*. – 2001. – Vol. 126. – № 1. – P. 21-23.
71. Shu, W. Enantioselective β -Arylation of Ketones Enabled by Lithiation/Borylation/1,4-Addition Sequence Under Flow Conditions / W. Shu, S. L. Buchwald // *Angewandte Chemie*. – 2012. – Vol. 124. – № 22. – P. 5451-5454.
72. Mandoli A. Insoluble polystyrene-bound bis(oxazoline): batch and continuous-flow heterogeneous enantioselective glyoxylate-ene reaction / A. Mandoli, S. Orlandi, D. Pini, P. Salvadori // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2004. – Vol. 15. – Insoluble polystyrene-bound bis(oxazoline). – № 20. – P. 3233-3244.
73. Solodenko W. Continuous Enantioselective Kinetic Resolution of Terminal Epoxides Using Immobilized Chiral Cobalt-Salen Complexes / W. Solodenko, G. Jas, U. Kunz, A. Kirschning // *Synthesis*. – 2007. – Vol. 2007. – № 4. – P. 583-589.
74. Osorio-Planes, L. Polystyrene-Supported (2S)-(-)-3-exo-Piperazinoisoborneol: An Efficient Catalyst for the Batch and Continuous Flow Production of Enantiopure Alcohols / L. Osorio-Planes, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs // *Organic Letters*. – 2012. – Vol. 14. – Polystyrene-Supported (2S)-(-)-3-exo-Piperazinoisoborneol. – № 7. – P. 1816-1819.
75. Pastre J. C. Integrated Batch and Continuous Flow Process for the Synthesis of Goniothalamine / J. C. Pastre, P. R. D. Murray, D. L. Browne [et al.] // *ACS Omega*. – 2020. – T. 5. – № 29. – C. 18472-18483.

76. Morvan J. Continuous Flow Z-Stereoselective Olefin Metathesis: Development and Applications in the Synthesis of Pheromones and Macrocyclic Odorant Molecules / J. Morvan, T. McBride, I. Curbet [et al.] // *Angewandte Chemie*. – 2021. – Vol. 133. – Continuous Flow Z-Stereoselective Olefin Metathesis. – № 36. – P. 19837-19842.
77. Han B. Asymmetric organocatalysis: an enabling technology for medicinal chemistry / B. Han, X.-H. He, Y.-Q. Liu [et al.] // *Chemical Society Reviews*. – 2021. – Vol. 50. – Asymmetric organocatalysis. – № 3. – P. 1522-1586.
78. Rossi S. Continuous-Flow Stereoselective Synthesis in Microreactors: Nucleophilic Additions to Nitrostyrenes Organocatalyzed by a Chiral Bifunctional Catalyst / S. Rossi, M. Benaglia, A. Puglisi [et al.] // *Journal of Flow Chemistry*. – 2015. – Vol. 5. – Continuous-Flow Stereoselective Synthesis in Microreactors. – № 1. – P. 17-21.
79. Tang X.-F. Asymmetric α -hydroxylation of β -dicarbonyl compounds by C-2' modified cinchonine-derived phase-transfer catalysts in batch and flow microreactors / X.-F. Tang, J.-N. Zhao, Y.-F. Wu [et al.] // *Synthetic Communications*. – 2020. – Vol. 50. – № 16. – P. 2478-2487.
80. Ötvös S. B. Telescoped Continuous Flow Synthesis of Optically Active γ -Nitrobutyric Acids as Key Intermediates of Baclofen, Phenibut, and Fluorophenibut / S. B. Ötvös, P. Llanes, M. A. Pericàs, C. O. Kappe // *Organic Letters*. – 2020. – Vol. 22. – № 20. – P. 8122-8126.
81. Odedra, A. 5-(Pyrrolidin-2-yl)tetrazole-Catalyzed Aldol and Mannich Reactions: Acceleration and Lower Catalyst Loading in a Continuous-Flow Reactor / A. Odedra, P. H. Seeberger // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2009. – Vol. 48. – 5-(Pyrrolidin-2-yl)tetrazole-Catalyzed Aldol and Mannich Reactions. – № 15. – P. 2699-2702.
82. Opalka, S. M. Continuous proline catalysis via leaching of solid proline / S. M. Opalka, A. R. Longstreet, D. T. McQuade // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 7. – № 1. – P. 1671-1679.
83. Jensen K. F. Flow chemistry—microreaction technology comes of age / K. F. Jensen // *AIChE Journal*. – 2017. – Vol. 63. – № 3. – P. 858-869.
84. Carroccia L. Microreactor-Mediated Organocatalysis: Towards the Development of Sustainable Domino Reactions / L. Carroccia, B. Musio, L. Degennaro [et al.] //

Journal of Flow Chemistry. – 2013. – Vol. 3. – Microreactor-Mediated Organocatalysis. – № 2. – P. 29-33.

85. Clot-Almenara L. Polystyrene-Supported TRIP: A Highly Recyclable Catalyst for Batch and Flow Enantioselective Allylation of Aldehydes / L. Clot-Almenara, C. Rodríguez-Esrich, L. Osorio-Planes, M. A. Pericàs // ACS Catalysis. – 2016. – Vol. 6. – Polystyrene-Supported TRIP. – № 11. – P. 7647-7651.

86. Ayats, C. A Solid-Supported Organocatalyst for Continuous-Flow Enantioselective Aldol Reactions / C. Ayats, A. H. Henseler, M. A. Pericàs // ChemSusChem. – 2012. – Vol. 5. – № 2. – P. 320-325.

87. B. Ötvös, S. Multigram-scale flow synthesis of the chiral key intermediate of (–)-paroxetine enabled by solvent-free heterogeneous organocatalysis / S. B. Ötvös, M. A. Pericàs, C. Oliver Kappe // Chemical Science. – 2019. – Vol. 10. – № 48. – P. 11141-11146.

88. Pandey, R. Base-Catalyzed 1,6-Conjugate Addition of Nitroalkanes to p-Quinone Methides under Continuous Flow / R. Pandey, R. V. Anand // ACS Omega. – 2018. – Vol. 3. – № 10. – P. 13967-13976.

89. Porta R. Solid Supported Chiral *N* -Picolylimidazolidinones: Recyclable Catalysts for the Enantioselective, Metal- and Hydrogen-Free Reduction of Imines in Batch and in Flow Mode / R. Porta, M. Benaglia, R. Annunziata [et al.] // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2017. – Vol. 359. – Solid Supported Chiral *N* -Picolylimidazolidinones. – № 14. – P. 2375-2382.

90. Jann, M. W. Rivastigmine, a New-Generation Cholinesterase Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease / M. W. Jann // Pharmacotherapy. – 2000. – Vol. 20. – № 1. – P. 1-12.

91. Eichhorn, R. Microfluidic Sorting of Stereoisomers / R. Eichhorn // Physical Review Letters. – 2010. – Vol. 105. – № 3. – P. 034502.

92. Oliveira Fernandes, A. C. Micro scale reactor system development with integrated advanced sensor technology: A modular approach to the development of microfluidic screening platforms. Micro scale reactor system development with integrated advanced sensor technology / A. C. Oliveira Fernandes. – Kgs. Lyngby : Technical University of Denmark. –2017.

93. Schulze P. Deep UV Laser-Induced Fluorescence Detection of Unlabeled Drugs and Proteins in Microchip Electrophoresis / P. Schulze, M. Ludwig, F. Kohler, D. Belder // *Analytical Chemistry*. – 2005. – Vol. 77. – № 5. – P. 1325-1329.
94. Boros Z. How the mode of *Candida antarctica* lipase B immobilization affects the continuous-flow kinetic resolution of racemic amines at various temperatures / Z. Boros, P. Falus, M. Márkus [et al.] // *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*. – 2013. – Vols. 85-86. – P. 119-125.
95. Gruber P. Enzymatic synthesis of chiral amino-alcohols by coupling transketolase and transaminase-catalyzed reactions in a cascading continuous-flow microreactor system / P. Gruber, F. Carvalho, M. P. C. Marques [et al.] // *Biotechnology and Bioengineering*. – 2018. – Vol. 115. – № 3. – P. 586-596.
96. Du L.-H. Enzymatic synthesis of nucleoside analogues from uridines and vinyl esters in a continuous-flow microreactor / L.-H. Du, J.-H. Shen, Z. Dong [et al.] // *RSC Advances*. – 2018. – Vol. 8. – № 23. – P. 12614-12618.
97. Wu, Q. Synthesis of monosaccharide derivatives and polymeric prodrugs of 5-fluorouridine via two-step enzymatic or chemo-enzymatic highly regioselective strategy / Q. Wu, A. Xia, X. Lin // *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*. – 2008. – Vol. 54. – № 3. – P. 76-82.
98. Brás E. J. S. Microfluidic bioreactors for enzymatic synthesis in packed-bed reactors—Multi-step reactions and upscaling / E. J. S. Brás, C. Domingues, V. Chu [et al.] // *Journal of Biotechnology*. – 2020. – Vol. 323. – P. 24-32.
99. Schneider, G. Automating drug discovery / G. Schneider // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2018. – Vol. 17. – № 2. – P. 97-113.
100. Santis, P. D. The rise of continuous flow biocatalysis – fundamentals, very recent developments and future perspectives / P. D. Santis, L.-E. Meyer, S. Kara // *Reaction Chemistry & Engineering*. – 2020. – Vol. 5. – № 12. – P. 2155-2184.
101. Nicewicz, D. A. Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes / D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan // *Science*. – 2008. – Vol. 322. – Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis. – № 5898. – P. 77-80.

102. Neumann, M. Application of Microflow Conditions to Visible Light Photoredox Catalysis / M. Neumann, K. Zeitler // *Organic Letters*. – 2012. – Vol. 14. – № 11. – P. 2658-2661.
103. Sugiono, E. A combined continuous microflow photochemistry and asymmetric organocatalysis approach for the enantioselective synthesis of tetrahydroquinolines / E. Sugiono, M. Rueping // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Vol. 9. – P. 2457-2462.
104. Medici F. Stereoselective Visible-Light Catalyzed Cyclization of Bis(enones): A Viable Approach to the Synthesis of Enantiomerically Enriched Cyclopentane Rings / F. Medici, S. Resta, P. Presenti [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Vol. 2021. – Stereoselective Visible-Light Catalyzed Cyclization of Bis(enones). – № 32. – P. 4521-4524.
105. Terao K. Diastereodifferentiating [2+2] photocycloaddition of chiral cyclohexenone carboxylates with cyclopentene by a microreactor / K. Terao, Y. Nishiyama, S. Aida [et al.] // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2012. – Vol. 242. – P. 13-19.
106. Maeda, H. Enhanced Efficiency and Regioselectivity of Intramolecular ($2\pi + 2\pi$) Photocycloaddition of 1-Cyanonaphthalene Derivative Using Microreactors / H. Maeda, H. Mukae, K. Mizuno // *Chemistry Letters*. – 2005. – Vol. 34. – № 1. – P. 66-67.
107. Vasudevan A. LOPHTOR: a convenient flow-based photochemical reactor / A. Vasudevan, C. Villamil, J. Trumbull [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – Vol. 51. – LOPHTOR. – № 31. – P. 4007-4009.
108. Horie T. Photodimerization of Maleic Anhydride in a Microreactor Without Clogging / T. Horie, M. Sumino, T. Tanaka [et al.] // *Organic Process Research & Development*. – 2010. – Vol. 14. – № 2. – P. 405-410.
109. Nettekoven M. Evaluation of a flow-photochemistry platform for the synthesis of compact modules / M. Nettekoven, B. Püllmann, R. E. Martin, D. Wechsler // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Vol. 53. – № 11. – P. 1363-1366.
110. Wei X.-J. Visible-Light Photocatalytic Decarboxylation of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids: Facile Access to Stereoselective Difluoromethylated Styrenes in Batch and Flow / X.-J. Wei, W. Boon, V. Hessel, T. Noël // *ACS Catalysis*. – 2017. –

Vol. 7. – Visible-Light Photocatalytic Decarboxylation of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids. – № 10. – P. 7136-7140.

111. Lisiecki, K. Flow Photochemistry as a Tool for the Total Synthesis of (+)-Epigallocatechin / K. Lisiecki, Z. Czarnocki // *Organic Letters*. – 2018. – Vol. 20. – № 3. – P. 605-607.

112. Chatterjee T. Controlled Fluoroalkylation Reactions by Visible-Light Photoredox Catalysis / T. Chatterjee, N. Iqbal, Y. You, E. J. Cho // *Accounts of Chemical Research*. – 2016. – Vol. 49. – № 10. – P. 2284-2294.

113. Cambié D. Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment / D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. W. Straathof [et al.] // *Chemical Reviews*. – 2016. – Vol. 116. – № 17. – P. 10276-10341.

114. Noël, T. Beyond Organometallic Flow Chemistry: The Principles Behind the Use of Continuous-Flow Reactors for Synthesis / T. Noël, Y. Su, V. Hessel // *Organometallic Flow Chemistry : Topics in Organometallic Chemistry* / – 2015. – Vol. 57. – Beyond Organometallic Flow Chemistry. – P. 1-41.

115. Hardwick, T. Memory of chirality in a room temperature flow electrochemical reactor / T. Hardwick, R. Cicala, N. Ahmed // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 16627.

116. Hung, S.-C. Glycochemical Synthesis: Strategies and Applications. Glycochemical Synthesis / S.-C. Hung, M. M. L. Zulueta. // John Wiley & Sons. – 2016. – P. 574.

117. Koo, H. (E)-Selective Friedel–Crafts acylation of alkynes to β -chlorovinyl ketones: defying isomerizations in batch reactions by flow chemistry approaches / H. Koo, H. Y. Kim, K. Oh // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2019. – Vol. 6. – (E)-Selective Friedel–Crafts acylation of alkynes to β -chlorovinyl ketones. – № 11. – P. 1868-1872.

118. Gao Y. A multichannel electrophoresis microchip platform for rapid chiral selector screening / Y. Gao, Y. Luo, J. Qin, B. Lin // *ELECTROPHORESIS*. – 2008. – Vol. 29. – № 9. – P. 1918-1923.

119. Mikuš, P. Advanced CE for chiral analysis of drugs, metabolites, and biomarkers in biological samples / P. Mikuš, K. Maráková // *ELECTROPHORESIS*. – 2009. – Vol. 30. – № 16. – P. 2773-2802.
120. Nagl S. Microfluidic chips for chirality exploration / S. Nagl, P. Schulze, S. Ohla [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2011. – Vol. 83. – № 9. – P. 3232-3238.
121. Mason B. P. Greener Approaches to Organic Synthesis Using Microreactor Technology / B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher [et al.] // *Chemical Reviews*. – 2007. – Vol. 107. – № 6. – P. 2300-2318.
122. Ehrfeld, W. Microreactors : new technology for modern chemistry. Microreactors / W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Löwe. – Weinheim : Wiley-VCH Verlag, 2000.
123. Gong X. Y. Separating stereoisomers of di-, tri-, and tetrapeptides using capillary electrophoresis with contactless conductivity detection / X. Y. Gong, D. Dobrunz, M. Kümin [et al.] // *Journal of Separation Science*. – 2008. – Vol. 31. – № 3. – P. 565-573.
124. Schwarz, M. A. Chiral On-Chip Separations of Neurotransmitters / M. A. Schwarz, P. C. Hauser // *Analytical Chemistry*. – 2003. – Vol. 75. – № 17. – P. 4691-4695.
125. Götz, S. Recent developments in optical detection methods for microchip separations / S. Götz, U. Karst // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2007. – Vol. 387. – № 1. – P. 183-192.
126. Piehl, N. Subsecond chiral separations on a microchip / N. Piehl, M. Ludwig, D. Belder // *ELECTROPHORESIS*. – 2004. – Vol. 25. – № 21-22. – P. 3848-3852.
127. Huang, Y. Quantification of D-Asp and D-Glu in rat brain and human cerebrospinal fluid by microchip electrophoresis / Y. Huang, M. Shi, S. Zhao // *Journal of Separation Science*. – 2009. – Vol. 32. – № 17. – P. 3001-3006.
128. Kim B. Y. Multidimensional Separation of Chiral Amino Acid Mixtures in a Multilayered Three-Dimensional Hybrid Microfluidic/Nanofluidic Device / B. Y. Kim, J. Yang, M. Gong [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2009. – Vol. 81. – № 7. – P. 2715-2722.
129. Li H.-F. Chip-based enantioselective open-tubular capillary electrochromatography using bovine serum albumin-gold nanoparticle conjugates as the

stationary phase / H.-F. Li, H. Zeng, Z. Chen, J.-M. Lin // *ELECTROPHORESIS*. – 2009. – Vol. 30. – № 6. – P. 1022-1029.

130. Ro, K. W. Precolumn diastereomerization and micellar electrokinetic chromatography on a plastic microchip: Rapid chiral analysis of amino acids / K. W. Ro, J. H. Hahn // *ELECTROPHORESIS*. – 2005. – Vol. 26. – Precolumn diastereomerization and micellar electrokinetic chromatography on a plastic microchip. – № 24. – P. 4767-4773.

131. Aksorn, J. Development of the simultaneous colorimetric enzymatic detection of sucrose, fructose and glucose using a microfluidic paper-based analytical device / J. Aksorn, S. Teepoo // *Talanta*. – 2020. – Vol. 207. – P. 120302.

132. Rossini E. L. Simultaneous determination of renal function biomarkers in urine using a validated paper-based microfluidic analytical device / E. L. Rossini, M. I. Milani, E. Carrilho [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. – 2018. – Vol. 997. – P. 16-23.

133. Hu J. Advances in paper-based point-of-care diagnostics / J. Hu, S. Wang, L. Wang [et al.] // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2014. – Vol. 54. – P. 585-597.

134. Akyazi, T. Review on microfluidic paper-based analytical devices towards commercialisation / T. Akyazi, L. Basabe-Desmonts, F. Benito-Lopez // *Analytica Chimica Acta*. – 2018. – Vol. 1001. – P. 1-17.

135. Singh A. T. Paper-Based Sensors: Emerging Themes and Applications / A. T. Singh, D. Lantigua, A. Meka [et al.] // *Sensors*. – 2018. – Vol. 18. – Paper-Based Sensors. – № 9. – P. 2838.

136. Rubin A. E. Emerging Technologies Supporting Chemical Process R&D and Their Increasing Impact on Productivity in the Pharmaceutical Industry / A. E. Rubin, S. Tummala, D. A. Both [et al.] // *Chemical Reviews*. – 2006. – Vol. 106. – № 7. – P. 2794-2810.

137. Domokos A. Integrated Continuous Pharmaceutical Technologies—A Review / A. Domokos, B. Nagy, B. Szilágyi [et al.] // *Organic Process Research & Development*. – 2021. – Vol. 25. – № 4. – P. 721-739.

138. Yadav, D. Current advances and opportunities in the development of nanofiltration (NF) membranes in the area of wastewater treatment, water desalination, biotechnological and pharmaceutical applications / D. Yadav, S. Karki, P. G. Ingole // *Journal of Environmental Chemical Engineering*. – 2022. – Vol. 10. – № 4. – P. 108109.

139. Nunes, J. K. Introduction: Microfluidics / J. K. Nunes, H. A. Stone // Chemical Reviews. – 2022. – Vol. 122. – Introduction. – № 7. – P. 6919-6920.
140. Oshchepkov M. Continuous flow microfluidic implementation of a fluorescent marker into a polyacrylate moiety / M. Oshchepkov, I. Solovieva, A. Menkov [et al.] // Journal of Flow Chemistry. – 2020. – Vol. 10. – № 3. – P. 545-550.
141. Zeng Y. Miniaturizing chemistry and biology using droplets in open systems / Y. Zeng, J. W. Khor, T. L. van Neel [et al.] // Nature Reviews Chemistry. – 2023. – Vol. 7. – № 6. – P. 439-455.
142. Oshchepkov M. S. Microflow synthesis of fluorescent markers based on 1,8-naphthalimide for polylactide nanoparticles and bioimaging / M. S. Oshchepkov, A. S. Semyonkin, A. O. Menkov [et al.] // Mendeleev Communications. – 2020. – Vol. 30. – № 6. – P. 747-749.
143. Convery, N. 30 years of microfluidics / N. Convery, N. Gadegaard // Micro and Nano Engineering. – 2019. – Vol. 2. – P. 76-91.
144. Pavlov P.A. Microfluidic dithionate reduction: A step forward in effective green chemistry / P.A. Pavlov, T.V. Bukharkina, N.A. Bystrova, O.N. Gorunova, M.S. Oshchepkov, K.A. Kochetkov, A.S. Oshchepkov // Results in Engineering. – 2025. – Vol. 26. – Microfluidic dithionate reduction. – P. 105602.
145. Abdelgawad M. A. New pyrimidine-benzoxazole/benzimidazole hybrids: Synthesis, antioxidant, cytotoxic activity, *in vitro* cyclooxygenase and phospholipase A2-V inhibition / M. A. Abdelgawad, R. B. Bakr, W. Ahmad [et al.] // Bioorganic Chemistry. – 2019. – Vol. 92. – New pyrimidine-benzoxazole/benzimidazole hybrids. – P. 103218.
146. Gullapelli, K. Synthesis and anti bacterial activity of 2-(4-aminophenyl) benzimidazole based pyrimidine derivatives / K. Gullapelli, T. Krishna, B. Gavaji // International Journal of Pharma and Bio Sciences. – 2014. – Vol. 5. – P. P682-P690.
147. Aroso, R. T. Synthesis of Computationally Designed 2,5(6)-Benzimidazole Derivatives via Pd-Catalyzed Reactions for Potential E. coli DNA Gyrase B Inhibition / R. T. Aroso, R. C. Guedes, M. M. Pereira // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – № 5. – P. 1326.

148. Ji Y. Photochemical degradation of sunscreen agent 2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid in different water matrices / Y. Ji, L. Zhou, Y. Zhang [et al.] // *Water Research*. – 2013. – Vol. 47. – № 15. – P. 5865-5875.
149. Zhang S. Quantum Chemical Investigation and Experimental Verification on the Aquatic Photochemistry of the Sunscreen 2-Phenylbenzimidazole-5-Sulfonic Acid / S. Zhang, J. Chen, X. Qiao [et al.] // *Environmental Science & Technology*. – 2010. – Vol. 44. – № 19. – P. 7484-7490.
150. Li J. Highly phosphorescent cyclometalated platinum(II) complexes based on 2-phenylbenzimidazole-containing ligands / J. Li, F. Liang, Y. Zhao [et al.] // *Journal of Materials Chemistry C*. – 2017. – Vol. 5. – Highly phosphorescent cyclometalated platinum(II) complexes based on 2-phenylbenzimidazole-containing ligands / J. Li, F. Liang, Y. Zhao [et al.] // *Journal of Materials Chemistry C*. – 2017. – Vol. 5. – P. 6202-6209.
151. Tang L. Relay recognition by modulating ESIPT: A phenylbenzimidazole derived sensor for highly selective ratiometric fluorescent recognition of Zn²⁺ and S²⁻ in water / L. Tang, M. Cai, P. Zhou [et al.] // *Journal of Luminescence*. – 2014. – Vol. 147. – Relay recognition by modulating ESIPT. – P. 179-183.
152. Shilova E. V. Modified method for determining aromatic diamines during the synthesis of oligomeric para-aramids / E. V. Shilova, S. M. Smirnov, T. E. Chernykh [et al.] // *Fibre Chemistry*. – 2012. – Vol. 43. – № 5. – P. 376-380.
153. Hone, C. A. Towards the Standardization of Flow Chemistry Protocols for Organic Reactions / C. A. Hone, C. O. Kappe // *Chemistry-Methods*. – 2021. – Vol. 1. – № 11. – P. 454-467.
154. Shahin, H. Three-dimensional numerical simulation of axis-switching and micro-droplet formation in a co-flowing immiscible elliptic jet flow system using front tracking method / H. Shahin, S. Mortazavi // *Computers & Fluids*. – 2020. – Vol. 198. – P. 104406.
155. Lu H. Substance transfer behavior controlled by droplet internal circulation / H. Lu, H. Wang, Y. Liu [et al.] // *Chemical Engineering Journal*. – 2020. – Vol. 393. – P. 124657.
156. Lingadahalli Kotreshappa, S. A Review on the Role of Microflow Parameter Measurements for Microfluidics Applications / S. Lingadahalli Kotreshappa, C. G. Nayak, S. Krishnan Venkata // *Systems*. – 2023. – Vol. 11. – № 3. – P. 113.

157. Zong, J. Continuous Solid Particle Flow in Microreactors for Efficient Chemical Conversion / J. Zong, J. Yue // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2022. – Vol. 61. – № 19. – P. 6269-6291.
158. Kochetkov K. A. Green chemistry approach for stereoselective aldol condensation catalyzed by amino acids under microflow conditions / K. A. Kochetkov, M. S. Oshchepkov, P. A. Pavlov [et al.] // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2024. – Vol. 201. – P. 169-175.
159. Pavlov P. A. Stereoselective catalysis of aldol reaction by amino acids under microflow conditions / P. A. Pavlov, M.S. Oshchepkov, N.A. Bystrova [et al.] // *ИНЭОС OPEN*. – 2025. – Vol. 5. – P. 1-3.
160. Rachwalski, M. Recent advances in enzymatic and chemical deracemisation of racemic compounds / M. Rachwalski, N. Vermue, F. P. J. T. Rutjes // *Chemical Society Reviews*. – 2013. – Vol. 42. – № 24. – P. 9268.
161. Hernández, J. G. Recent efforts directed to the development of more sustainable asymmetric organocatalysis / J. G. Hernández, E. Juaristi // *Chemical Communications*. – 2012. – Vol. 48. – № 44. – P. 5396.
162. Osborne, D. Organic Chemistry Principles and Industrial Practice / D. Osborne // *Synthesis*. – 2004. – Vol. 2004. – № 15. – P. 2594-2594.
163. Snider, B. B. Modern Aldol Reactions, Volumes 1 and 2 Edited by Rainer Mahrwald (Humboldt University, Berlin). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany. 2004. 699 pp. \$405.00. ISBN 3-527-30714-1. / B. B. Snider // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – Vol. 127. – Modern Aldol Reactions, Volumes 1 and 2 Edited by Rainer Mahrwald (Humboldt University, Berlin). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. – № 28. – P. 10119-10120.
164. Павлов П. А. Подход «зеленой химии» для стереоселективной альдольной конденсации, катализируемой аминокислотами, в условиях микропотока / П. А. Павлов, К. А. Кочетков, И. Н. Соловьева, М. С. Ощепков // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2023. – Т. 37. – № 8. – С. 124-127.
165. Lin, J.-H. Enantioselective aldol reaction of cyclic ketones with aryl aldehydes catalyzed by a cyclohexanediamine derived salt in the presence of water / J.-H. Lin, C.-P. Zhang, J.-C. Xiao // *Green Chemistry*. – 2009. – Vol. 11. – № 11. – P. 1750-1753.

166. Zheng A. An amphiphilic and photoswitchable organocatalyst for the aldol reaction based on a product-imprinted polymer / A. Zheng, C. Gong, W. Zhang [et al.] // *Molecular Catalysis*. – 2017. – Vol. 442. – P. 115-125.
167. Juaristi, E. Recent developments in next generation (S)-proline-derived chiral organocatalysts / E. Juaristi // *Tetrahedron*. – 2021. – Vol. 88. – P. 132143.
168. Guizzetti S. A multifunctional proline-based organic catalyst for enantioselective aldol reactions / S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Pignataro, A. Puglisi // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2006. – Vol. 17. – № 19. – P. 2754-2760.
169. Bañón-Caballero A. Recoverable silica-gel supported binam-prolinamides as organocatalysts for the enantioselective solvent-free intra- and intermolecular aldol reaction / A. Bañón-Caballero, G. Guillena, C. Nájera [et al.] // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – № 4. – P. 1307-1315.
170. Qian, Y. A Green and Efficient Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by a Chiral Anion Modified Ionic Liquid / Y. Qian, X. Zheng, Y. Wang // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 2010. – № 19. – P. 3672-3677.
171. Agarwal, J. Glucosamine-Based Primary Amines as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction / J. Agarwal, R. K. Peddinti // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 76. – № 9. – P. 3502-3505.
172. Xu, Z. Primary amine-metal Lewis acid bifunctional catalysts: the application to asymmetric direct aldol reactions / Z. Xu, P. Daka, H. Wang // *Chemical Communications*. – 2009. – Primary amine-metal Lewis acid bifunctional catalysts. – № 44. – P. 6825-6827.
173. Kochetkov, S. V. (1R,2R)-Bis[(S)-prolinamido]cyclohexane Modified with Ionic Groups: The First C₂-Symmetric Immobilized Organocatalyst for Asymmetric Aldol Reactions in Aqueous Media / S. V. Kochetkov, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 2011. – (1R,2R)-Bis[(S)-prolinamido]cyclohexane Modified with Ionic Groups. – № 30. – P. 6128-6133.
174. Kochetkov S. V. Simple Ionic Liquid Supported C₂-Symmetric Bisprolinamides as Recoverable Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction in the Presence of Water / S. V. Kochetkov, A. S. Kucherenko, G. V. Kryshnal [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – Vol. 2012. – № 36. – P. 7129-7134.

175. Mitsui, K. Dendritic Amplification of Stereoselectivity of a Prolinamide-Catalyzed Direct Aldol Reaction / K. Mitsui, J. R. Parquette // *Israel Journal of Chemistry*. – 2009. – Vol. 49. – № 1. – P. 119-127.
176. Guillena G. A Highly Efficient Solvent-Free Asymmetric Direct Aldol Reaction Organocatalyzed by Recoverable (S)-Binam-l-Prolinamides. ESI-MS Evidence of the Enamine–Iminium Formation / G. Guillena, M. del C. Hita, C. Nájera, S. F. Vióquez // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – Vol. 73. – № 15. – P. 5933-5943.
177. Li L. Asymmetric Direct Aldol Reactions Catalyzed by a Simple Chiral Primary Diamine–Brønsted Acid Catalyst in/on Water / L. Li, L.-W. Xu, Y.-D. Ju, G.-Q. Lai // *Synthetic Communications*. – 2009. – Vol. 39. – № 5. – P. 764-774.
178. Córdova A. Direct Asymmetric Intermolecular Aldol Reactions Catalyzed by Amino Acids and Small Peptides / A. Córdova, W. Zou, P. Dziedzic [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2006. – Vol. 12. – № 20. – P. 5383-5397.
179. Cho, E. Direct asymmetric aldol reaction co-catalyzed by l-proline and isothiuronium salts / E. Cho, T. H. Kim // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – Vol. 55. – № 47. – P. 6470-6473.
180. Jiang Z. Direct asymmetric aldol reactions between aldehydes and ketones catalyzed by L-tryptophan in the presence of water / Z. Jiang, H. Yang, X. Han [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2010. – Vol. 8. – № 6. – P. 1368-1377.
181. Karmakar A. L-Proline/CoCl₂-Catalyzed Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Aldol Reactions / A. Karmakar, T. Maji, S. Wittmann, O. Reiser // *Chemistry – A European Journal*. – 2011. – Vol. 17. – № 39. – P. 11024-11029.
182. Rodríguez, B. Solvent-Free Asymmetric Organocatalysis in a Ball Mill / B. Rodríguez, T. Rantanen, C. Bolm // *Angewandte Chemie*. – 2006. – Vol. 118. – № 41. – P. 7078-7080.
183. Hernández, J. G. Asymmetric Aldol Reaction Organocatalyzed by (S)-Proline-Containing Dipeptides: Improved Stereoinduction under Solvent-Free Conditions / J. G. Hernández, E. Juaristi // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 76. – Asymmetric Aldol Reaction Organocatalyzed by (S)-Proline-Containing Dipeptides. – № 5. – P. 1464-1467.

184. Emma M. G. A Simple and Efficient Protocol for Proline-Catalysed Asymmetric Aldol Reaction / M. G. Emma, A. Tamburrini, A. Martinelli [et al.] // *Catalysts*. – 2020. – Vol. 10. – № 6. – P. 649.
185. Bortolini O. Silica-supported 5-(pyrrolidin-2-yl)tetrazole: development of organocatalytic processes from batch to continuous-flow conditions / O. Bortolini, L. Caciolli, A. Cavazzini [et al.] // *Green Chemistry*. – 2012. – Vol. 14. – Silica-supported 5-(pyrrolidin-2-yl)tetrazole. – № 4. – P. 992-1000.
186. Sánchez-Antonio, O. Synthesis of a new chiral organocatalyst derived from (S)-proline containing a 1,2,4-triazolyl moiety and its application in the asymmetric aldol reaction. Importance of one molecule of water generated in situ / O. Sánchez-Antonio, E. Juaristi // *Tetrahedron Letters*. – 2019. – Vol. 60. – № 41. – P. 151128.
187. Sánchez-Antonio O. New Mesoporous Silica-Supported Organocatalysts Based on (2S)-(1,2,4-Triazol-3-yl)-Proline: Efficient, Reusable, and Heterogeneous Catalysts for the Asymmetric Aldol Reaction / O. Sánchez-Antonio, K. A. Romero-Sedglach, E. C. Vázquez-Orta, E. Juaristi // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – New Mesoporous Silica-Supported Organocatalysts Based on (2S)-(1,2,4-Triazol-3-yl)-Proline. – № 19. – P. 4532.
188. Greco R. A monolithic 5-(pyrrolidin-2-yl)tetrazole flow microreactor for the asymmetric aldol reaction in water–ethanol solvent / R. Greco, L. Caciolli, A. Zaghi [et al.] // *Reaction Chemistry & Engineering*. – 2016. – Vol. 1. – № 2. – P. 183-193.
189. Samanta S. C2-Symmetric Bisprolinamide as a Highly Efficient Catalyst for Direct Aldol Reaction / S. Samanta, J. Liu, R. Dodda, C.-G. Zhao // *Organic Letters*. – 2005. – Vol. 7. – № 23. – P. 5321-5323.
190. Bassan A. The Origin of Stereoselectivity in Primary Amino Acid Catalyzed Intermolecular Aldol Reactions / A. Bassan, W. Zou, E. Reyes [et al.] // *Angewandte Chemie*. – 2005. – Vol. 117. – № 43. – P. 7190-7194.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1. расчетных значений (критерий Рейнольдса, вносимая мощность) для восстановления **4** в колбе (динамическая вязкость растора 0,000307 Па·с, плотность 784,5 кг/м³)

№	Скорость мешалки, об/сек	Диаметр мешалки, м	Критерий Рейнольдса	Критерий мощности	Мощность, Вт
1	1,67	0,07	20869	2,5	0,015
2	5,00		62607	2,3	0,379
3	8,33		104344	2	1,526
4	12,50		156517	1,9	4,893
5	16,67		208689	1,8	10,988

Таблица 2. расчетных значений (критерий Рейнольдса, вносимая мощность) для восстановления **4** в микропотоке (диаметр капилляра 0,8 мм, кинематическая вязкость растора 0,00033 м²/с)

№	Длина капилляра, м	Скорость потока, мл/мин	Скорость, м/с	Объемный расход, м ³ /с	Площадь поперечного сечения, м ²	Δp	Мощность, Вт	Критерий Рейнольдса
1	0,01	0,333	0,01	$5,55 \cdot 10^{-9}$	$5,02 \cdot 10^{-7}$	173437500	0,96	21,00
2	0,01	0,667	0,02	$1,11 \cdot 10^{-8}$	$5,02 \cdot 10^{-7}$	347395833,3	3,86	42,06
3	0,01	0,167	0,005	$2,78 \cdot 10^{-9}$	$5,02 \cdot 10^{-7}$	86979166,67	0,24	10,53
4	0,4	0,333	0,011	$5,55 \cdot 10^{-9}$	$5,02 \cdot 10^{-7}$	4335937,5	0,024	21,00
5	0,4	0,5	0,017	$8,33 \cdot 10^{-9}$	$5,02 \cdot 10^{-7}$	6510416,667	0,054	31,53
6	0,8	0,333	0,011	$5,55 \cdot 10^{-9}$	$5,02 \cdot 10^{-7}$	2167968,75	0,012	21,00
7	0,8	0,5	0,017	$8,33 \cdot 10^{-9}$	$5,02 \cdot 10^{-7}$	3255208,333	0,027	31,53

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Таблица 1. Кристаллические данные и структурные и структурные характеристики сульфатной соли амина **6**

Идентификационный код	соль	
Эмпирическая формула	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₆ S	
Молек.вес	358.37	
Температура	100(2) K	
Длина волны	0.71073 Å	
Вид кристаллов	Триклинные	
Группа	P-1	
Характеристики	a = 7.9842(13) Å	α = 97.668(4)°.
ячейки	b = 13.968(2) Å	β = 96.173(4)°.
	c = 14.180(2) Å	γ = 98.841(4)°.
Объем	1535.4(4) Å ³	
Z (Z')	4 (2)	
Плотность (вычисленная)	1.550 Mg/m ³	
Коэффициент поглощения	0.252 mm ⁻¹	
F(000)	752	
Размер кристалла	0.35 x 0.22 x 0.12 mm ³	
Диапазон данных	1.46 to 28.00°.	
Индекс	-10 ≤ h ≤ 10, -18 ≤ k ≤ 18, -18 ≤ l ≤ 18	
Коллекция отражений	17564	
Независимые отражения	7413 [R(int) = 0.0622]	
Полнота данных = 28.00°	99.9 %	
Max. и min. трансмиссии	0.9704 and 0.9171	
Методобработки	Full-matrix least-squares on F ²	
Данные / отклонения / параметры	7413 / 0 / 521	
Goodness-of-fit on F ²	0.959	
Оконч. R исп. для 3675 отр. с [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0572, wR ₂ = 0.0902	
R исп. (все данные)	R ₁ = 0.1451, wR ₂ = 0.1161	
Наибольший диффр.пик.	0.373 and -0.439 e.Å ⁻³	

Таблица 2. Длины связей (Å) и валентные углы (°) в соли.

Длины связей			
	А		В
N(1)-C(2)	1.343(4)	N(1')-C(2')	1.340(4)
N(1)-C(5)	1.388(4)	N(1')-C(5')	1.389(4)
N(2)-C(2)	1.347(4)	C(2')-N(2')	1.345(4)
N(2)-C(4)	1.397(4)	C(2')-C(10')	1.454(5)
C(2)-C(10)	1.444(5)	N(2')-C(4')	1.386(4)
N(3)-C(7)	1.476(4)	N(3')-C(7')	1.470(4)
N(4)-C(13)	1.404(4)	N(4')-C(13')	1.386(4)
C(4)-C(6)	1.383(4)	C(4')-C(6')	1.390(4)
C(4)-C(5)	1.401(4)	C(4')-C(5')	1.394(5)
C(5)-C(9)	1.383(5)	C(5')-C(9')	1.383(4)
C(6)-C(7)	1.368(4)	C(6')-C(7')	1.379(4)
C(7)-C(8)	1.397(4)	C(7')-C(8')	1.395(5)
C(8)-C(9)	1.388(4)	C(8')-C(9')	1.387(5)
C(10)-C(11)	1.402(4)	C(10')-C(15')	1.394(4)
C(10)-C(15)	1.409(4)	C(10')-C(11')	1.400(5)
C(11)-C(12)	1.369(5)	C(11')-C(12')	1.373(4)
C(12)-C(13)	1.402(5)	C(12')-C(13')	1.406(4)
C(13)-C(14)	1.393(4)	C(13')-C(14')	1.401(4)
C(14)-C(15)	1.371(4)	C(14')-C(15')	1.381(4)
Данные для дианиона			
S(1)-O(2)	1.460(2)	S(2)-O(6)	1.469(2)
S(1)-O(4)	1.476(2)	S(2)-O(7)	1.474(2)
S(1)-O(1)	1.480(2)	S(2)-O(8)	1.480(2)
S(1)-O(3)	1.484(2)	S(2)-O(5)	1.480(2)
S(1)-O(2)	1.460(2)	S(2)-O(6)	1.469(2)

Продолжение таблицы

Валентные углы			
А		В	
C(2)-N(1)-C(5)	109.5(3)	C(2')-N(1')-C(5')	109.5(3)
C(2)-N(2)-C(4)	109.2(3)	N(1')-C(2')-N(2')	108.3(3)
N(1)-C(2)-N(2)	108.6(3)	N(1')-C(2')-C(10')	126.1(3)
N(1)-C(2)-C(10)	125.9(3)	N(2')-C(2')-C(10')	125.5(3)
N(2)-C(2)-C(10)	125.5(3)	C(2')-N(2')-C(4')	109.4(3)
C(6)-C(4)-N(2)	131.5(3)	N(2')-C(4')-C(6')	131.4(3)
C(6)-C(4)-C(5)	122.3(3)	N(2')-C(4')-C(5')	106.5(3)
N(2)-C(4)-C(5)	106.2(3)	C(6')-C(4')-C(5')	122.1(3)
C(9)-C(5)-N(1)	132.0(3)	C(9')-C(5')-N(1')	131.8(3)
C(9)-C(5)-C(4)	121.4(3)	C(9')-C(5')-C(4')	121.9(3)
N(1)-C(5)-C(4)	106.5(3)	N(1')-C(5')-C(4')	106.3(3)
C(7)-C(6)-C(4)	115.5(3)	C(7')-C(6')-C(4')	115.2(3)
C(6)-C(7)-C(8)	123.5(3)	C(6')-C(7')-C(8')	123.4(3)
C(6)-C(7)-N(3)	119.2(3)	C(6')-C(7')-N(3')	118.4(3)
C(8)-C(7)-N(3)	117.3(3)	C(8')-C(7')-N(3')	118.1(3)
C(9)-C(8)-C(7)	120.7(3)	C(9')-C(8')-C(7')	120.7(3)
C(5)-C(9)-C(8)	116.6(3)	C(5')-C(9')-C(8')	116.6(3)
C(11)-C(10)-C(15)	118.3(3)	C(15')-C(10')-C(11')	118.6(3)
C(11)-C(10)-C(2)	121.0(3)	C(15')-C(10')-C(2')	121.2(3)
C(15)-C(10)-C(2)	120.7(3)	C(11')-C(10')-C(2')	120.2(3)
C(12)-C(11)-C(10)	121.0(3)	C(12')-C(11')-C(10')	120.9(3)
C(11)-C(12)-C(13)	120.2(3)	C(11')-C(12')-C(13')	120.8(3)
C(14)-C(13)-C(12)	119.2(3)	N(4')-C(13')-C(14')	121.9(3)
C(14)-C(13)-N(4)	122.0(3)	N(4')-C(13')-C(12')	119.8(3)
C(12)-C(13)-N(4)	118.7(3)	C(14')-C(13')-C(12')	118.2(3)
C(15)-C(14)-C(13)	120.5(3)	C(15')-C(14')-C(13')	120.8(3)
C(14)-C(15)-C(10)	120.7(3)	C(14')-C(15')-C(10')	120.7(3)

Продолжение таблицы

Дианион			
O(2)-S(1)-O(4)	110.24(14)	O(6)-S(2)-O(7)	110.98(15)
O(2)-S(1)-O(1)	111.19(14)	O(6)-S(2)-O(8)	108.84(14)
O(4)-S(1)-O(1)	108.25(14)	O(7)-S(2)-O(8)	108.93(14)
O(2)-S(1)-O(3)	109.30(14)	O(6)-S(2)-O(5)	109.70(14)
O(4)-S(1)-O(3)	108.57(14)	O(7)-S(2)-O(5)	108.92(14)
O(1)-S(1)-O(3)	109.24(14)	O(8)-S(2)-O(5)	109.46(15)

Таблица 3. Геометрические параметры Н-связей в анионном ассоциате.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	A
O(12)- H(12B)	0.91	1.86	166	2.748(4)	O(1)
O(11)- H(11B)	0.99	1.80	168	2.781(4)	O(7)
O(12)- H(12C)	0.85	1.92	168	2.747(4)	O(7)
O(11)- H(11C)	0.78	2.01	175	2.794(4)	O(2)
O(10)- H(10B)	0.87	1.86	177	2.727(4)	O(5)
O(9)-H(9C)	0.75	1.98	171	2.726(4)	O(3)

Таблица 4. Геометрические параметры Н-связей, объединяющих катионные стопки и анионные ассоциаты в трехмерный каркас.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	симм. преобразование
N1'-H1N'	0.875	1.807	174.31	2.680	O6 [-x+1, -y, -z+2]
N4'-H4ND	0.861	2.116	167.76	2.963	O4 [-x+1, -y, -z+2]
N4-H4NB	0.925	2.166	146.50	2.981	O8 [-x+1, -y+1, -z+3]
N4-H4NA	0.899	2.064	166.50	2.946	O8
N4'-H4NC	0.921	2.103	165.38	3.003	O2
N3-H3NB	0.974	1.740	168.98	2.702	O12 [-x, -y+1, -z+2]
N3'-H3NE	0.972	1.790	164.15	2.738	O11 [x-1, y, z-1]
N3-H3NA	1.073	1.710	177.30	2.782	O8 [x-1, y, z-1]
N2-H2N	0.968	1.713	166.61	2.663	O9 [-x, -y+1, -z+2]
N3'-H3ND	1.062	1.721	174.39	2.779	O4 [-x, -y, -z+1]
N2'-H2N'	0.879	1.810	166.86	2.674	O10 [x-1, y, z-1]
N3-H3NC	0.853	1.900	167.39	2.739	O5 [-x+1, -y+1, -z+2]
N1-H1N	0.931	1.811	155.84	2.687	O3

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Таблица 1 – расчетных значений (критерий Рейнольдса, вносимая мощность) для альдольной реакции **12** в микропотоке (кинематическая вязкость растора $0,000152 \text{ м}^2/\text{с}$, плотность $789 \text{ кг}/\text{м}^3$)

№	Скорость мешалки, об/сек	Диаметр мешалки, м	Критерий Рейнольдса	Критерий мощности	Мощность, Вт
1	1,67	0,07	5369	3	0,018
2	16,67		53696	2,3	14,120

Таблица 2 – расчетных значений (критерий Рейнольдса, вносимая мощность) для альдольной реакции **12** в микропотоке (кинематическая вязкость растора $0,000152 \text{ м}^2/\text{с}$, плотность $789 \text{ кг}/\text{м}^3$)

№	Длина капилляра, м	Скорость потока, мл/мин	Скорость, м/с	Объемный расход, м ³ /с	Площадь поперечного сечения, м ²	Δp	Мощность, Вт	Критерий Рейнольдса
1	1	0,167	0,006	$2,78 \cdot 10^{-9}$	$5,02 \cdot 10^{-7}$	277004	0,000771	2,3
2		0,222	0,007	$3,7 \cdot 10^{-9}$		368233	1,074981	3,1
3		0,333	0,011	$5,55 \cdot 10^{-9}$		552349	2,418707	4,6
4		0,667	0,022	$1,11 \cdot 10^{-8}$		1106356	9,703905	9,2
5		1	0,033	$1,67 \cdot 10^{-8}$		1658705	21,81197	13,8
6		2	0,066	$3,33 \cdot 10^{-8}$		3317410	87,24788	27,5

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Для расчeна стардартного отклонения (S) и стандартного отклонения серии (RSD) используют формулы:

$$S = \sqrt{\sum (xi - \bar{X})^2 / (n - 1)}$$

где $\bar{X}$ – Среднее значение 5 повторяющихся анализов, n – количество повторов.

$$RSD = (S / \bar{X}) \times 100\%$$

Таблица 1. Расчeт доверительных интервалов результатов из таблицы 1.*

№	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3	Анализ 4	Анализ 5	среднее значение, $\bar{X}$	стандартное отклонение, S	относительное стандартное отклонение (RSD), %
1	97,14	98,23	98,12	96,74	97,14	97,446	1,12	1,15
2	87,35	89,41	88,24	89,2	87,35	88,44	1,12	1,27
3	96,12	97,76	96,35	99,02	96,12	97,25	1,12	1,15
4	96,05	97,35	97,42	99,14	96,05	97,392	1,12	1,15
5	92,65	94,26	96,14	93,69	92,65	94,148	1,12	1,19
6	97,21	98,27	97,96	96,57	97,21	97,402	1,12	1,15
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	90,14	90,34	91,94	92,65	90,14	91,214	1,12	1,23
9	91,25	91,66	92,15	91,04	91,25	91,42	1,12	1,23
10	-	-	-	-	-	-	-	-

*Номер строки соответствует номеру эксперимента в таблице 1.

Таблица 2. Расчeт доверительных интервалов результатов из таблицы 2.

Время реакции	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3	Анализ 4	Анализ 5	среднее значение ($\bar{X}$)	стандартное отклонение (S)	относительное стандартное отклонение (RSD), %
60 (100 rpm)	0,93	0,94	0,93	0,92	0,94	0,0003	0,008	0,90
90 (100 rpm)	0,88	0,87	0,89	0,88	0,89	0,0003	0,008	0,95
120 (100 rpm)	0,83	0,84	0,83	0,82	0,81	0,0005	0,011	1,38

150 (100 rpm)	0,74	0,72	0,75	0,73	0,75	0,0007	0,013	1,77
60 (300 rpm)	0,93	0,94	0,92	0,91	0,93	0,0005	0,011	1,23
90 (300 rpm)	0,86	0,87	0,88	0,85	0,86	0,0005	0,011	1,32
120 (300 rpm)	0,79	0,79	0,78	0,78	0,79	0,0001	0,005	0,70
150 (300 rpm)	0,68	0,66	0,67	0,68	0,66	0,0004	0,010	1,49
60 (500 rpm)	0,93	0,94	0,92	0,91	0,93	0,0005	0,011	1,23
90 (500 rpm)	0,86	0,88	0,88	0,85	0,84	0,0013	0,018	2,08
120 (500 rpm)	0,75	0,76	0,73	0,75	0,74	0,0005	0,011	1,53
150 (500 rpm)	0,6	0,58	0,6	0,58	0,59	0,0001	0,001	1,69
60 (750 rpm)	0,81	0,82	0,82	0,80	0,79	0,0007	0,013	1,61
90 (750 rpm)	0,69	0,70	0,69	0,70	0,68	0,0003	0,008	1,21
120 (750 rpm)	0,58	0,56	0,58	0,58	0,57	0,0003	0,009	1,56
150 (750 rpm)	0,47	0,46	0,45	0,47	0,46	0,0003	0,008	1,81
60 (1000 rpm)	0,79	0,78	0,78	0,80	0,81	0,0007	0,013	1,65
90 (1000 rpm)	0,64	0,65	0,63	0,63	0,65	0,0004	0,010	1,56

120 (1000 rpm)	0,52	0,54	0,52	0,51	0,53	0,0005	0,011	2,18
150 (1000 rpm)	0,42	0,43	0,41	0,41	0,42	0,0003	0,008	2,00

*«Время реакции» соответствует графику в таблице 3.

Таблица 3. Расчёт доверительных интервалов результатов из таблицы 3.

Конечная концентрация 4	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3	Анализ 4	Анализ 5	среднее значение ($\bar{X}$)	стандартное отклонение (S)	относительное стандартное отклонение (RSD), %
1	0,830	0,816	0,838	0,839	0,844	0,816	1,09	1,31
2	0,780	0,772	0,776	0,789	0,767	0,772	0,83	1,07
3	0,009	0,00913	0,00909	0,00887	0,00878	0,00913	0,01	1,64
4	0,005	0,00511	0,00489	0,00513	0,00497	0,00511	0,01	1,99
5	0,009	0,00902	0,00889	0,00921	0,0093	0,00902	0,02	1,84
6	0,0015	0,00148	0,00151	0,00154	0,00147	0,00148	0,01	1,84
7	0,009	0,00902	0,00921	0,00898	0,00901	0,00902	0,01	1,04

* «Конечная концентрация 1 в частях» соответствует графику в таблице 3.

Таблица 4. Расчёт доверительных интервалов результатов из таблицы 5.

№	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3	Анализ 4	Анализ 5	среднее значение ($\bar{X}$)	стандартное отклонение (S)	относительное стандартное отклонение (RSD), %
1	65	64	65	66	65	65	0,71	1,09
2	80	80	82	79	80	80,2	1,10	1,37
3	95	94	95	94	96	94,8	0,84	0,88
4	89	90	89	90	88	89,2	0,84	0,94
5	60	59	61	60	61	60,2	0,84	1,39
6	75	75	76	73	75	74,8	1,10	1,46
7	91	92	90	89	91	90,6	1,14	1,26
8	75	76	74	75	74	74,8	0,84	1,12
9	50	49	50	49	51	49,8	0,84	1,68
10	72	73	72	72	69	71,6	1,52	2,12
11	75	75	74	76	75	75	0,71	0,94
12	71	72	70	69	71	70,6	1,14	1,61

*Номер строки соответствует номеру эксперимента в таблице 5.

Таблица 5. Расчёт доверительных интервалов результатов из таблицы 6.

№	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3	Анализ 4	Анализ 5	среднее значение ($\bar{X}$)	стандартное отклонение (S)	относительное стандартное отклонение (RSD), %
1	89	90	89	90	88	89,2	0,84	0,94
2	90	90	92	89	90	90,2	1,10	1,21
3	91	92	92	90	89	90,8	1,30	1,44
4	96	96	95	97	96	96	0,71	0,74

*Номер строки соответствует номеру эксперимента в таблице 6.

Таблица 6. Расчёт доверительных интервалов результатов из таблицы 7.

№	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3	Анализ 4	Анализ 5	среднее значение ($\bar{X}$)	стандартное отклонение (S)	относительное стандартное отклонение (RSD), %
1	89	90	89	90	88	89,2	0,84	0,94
2	90	92	89	90	89	90	1,22	1,36
3	91	92	92	90	89	90,8	1,30	1,44
4	96	97	98	95	96	96,4	1,14	1,18
5	95	94	95	94	96	94,8	0,84	0,88
6	85	85	86	83	85	84,8	1,10	1,29
7	58	56	58	58	58	57,6	0,89	1,55
8	26	25	26	27	26	26	0,71	2,72
9	46	46	45	47	46	46	0,71	1,54
10	94	94	95	93	93	93,8	0,84	0,89
11	83	84	83	82	83	83	0,71	0,85

*Номер строки соответствует номеру эксперимента в таблице 7.

Таблица 7. расчёт доверительных интервалов результатов из таблицы 8.

№	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3	Анализ 4	Анализ 5	среднее значение ($\bar{X}$)	стандартное отклонение (S)	относительное стандартное отклонение (RSD), %
1	85	86	84	85	84	84,8	0,84	0,99
2	91	91	90	88	91	90,2	1,30	1,45
3	94	93	92	94	91	92,8	1,30	1,41
4	99	98	99	99	98	98,6	0,55	0,56
5	83	82	82	80	84	82,2	1,48	1,80
6	99	98	99	99	98	98,6	0,55	0,56
7	91	91	92	89	91	90,8	1,10	1,21

*Номер строки соответствует номеру эксперимента в таблице 8.

Таблица 8. Расчёт доверительных интервалов результатов из таблицы 9.

№	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3	Анализ 4	Анализ 5	среднее значение ($\bar{X}$)	стандартное отклонение (S)	относительное стандартное отклонение (RSD), %
В колбе								
1	88	90	92	90	88	89,6	1,67	1,87
2	98	98	95	94	96	96,2	1,79	1,86
3	90	88	91	90	89	89,6	1,14	1,27
4	96	97	98	95	96	96,4	1,14	1,18
В потоке								
5	97	95	94	96	95	95,4	1,14	1,20
6	98	98	99	99	99	98,6	0,55	0,56
7	94	92	91	93	91	92,2	1,30	1,41
8	97	99	98	96	97	97,4	1,14	1,17

*Номер строки соответствует номеру эксперимента в таблице 9.