

УДК 547.022:544.412.3

**РАЗРАБОТКА МОДЕЛЕЙ "СТРУКТУРА—СВОЙСТВО"
В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ С УЧАСТИЕМ АЗИДОВ****Р.И. Нугманов¹, Т.И. Маджидов¹, Г.Р. Халиуллина¹, И.И. Баскин², И.С. Антипин¹,
А.А. Варнек³**¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия

E-mail: timur.madzhidov@kpfu.ru

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия³Университет Страсбурга, Франция

E-mail: varnek@unistra.fr

Статья поступила 1 октября 2014 г.

Получена модель для предсказания константы скорости бимолекулярного нуклеофильного замещения с участием азидного фрагмента. Данная модель позволяет предсказывать константы скорости реакции в различных растворителях, в том числе органических смесях, а также с участием в качестве реагентов различных азидов, органических и неорганических. Были подобраны оптимальные дескрипторы для описания влияния растворителя и типа катиона в азидной соли. Показана достаточно хорошая предсказательная способность модели в ходе перекрестного скользящего контроля. Модель применена для предсказания скоростей реакций с азидом натрия для двух конформаций каликс[4]аренов, а также для модельной молекулы — 3-бромпропоксибензола. Для стерически незагруженных молекул получено хорошее соответствие предсказанных и экспериментальных значений констант скоростей реакции. Показано, что данная модель неспособна воспроизводить результаты для стерически загруженных молекул.

Ключевые слова: хемоинформатика, молекулярное моделирование, нуклеофильное замещение, константа скорости, конденсированный граф реакции.

Моделирование связи между структурой и свойствами химических веществ позволяет без проведения экспериментов предсказывать физико-химические или биологические свойства молекул. Благодаря этому возможно отсеивание заведомо неэффективных молекул, что позволяет существенно ускорить и удешевить процесс создания новых соединений с заданными свойствами. В то же время с точки зрения химика-синтетика важно знать не только то, какое соединение с требуемыми свойствами необходимо получить, но и как выбрать оптимальные условия для проведения его синтеза. Химическая реакция является значительно более сложным объектом [1], чем молекула, и поэтому классические методы, используемые в моделировании количественных соотношений "структура—свойство", для них либо не применимы, либо для каждого конкретного случая должны быть специально модифицированы [2—5]. А. Варнеком с соавторами [6] был предложен универсальный подход, который позволяет моделировать реакции, используя классические методы хемоинформатики. Этот подход основан на представлении реакции в виде так называемого конденсированного графа реакции (CGR, Condensed Graph of Reaction, рис. 1) [6—8], ранее успешно опробованного нами на примере реакций нуклеофильного замещения [9]. Конденсированный граф реакции представляет собой граф, вершины которого соответствуют присутствующим в реагентах и продуктах реакции атомам, а ребра —

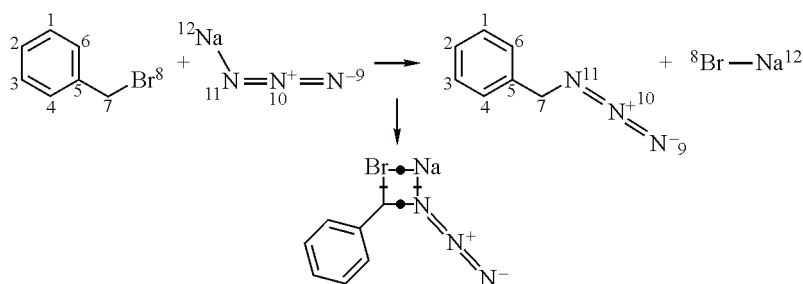


Рис. 1. Пример конденсированного графа (внизу), соответствующего реакции нуклеофильного замещения с указанным атом-атомным отображением (вверху). Кругами обозначены образующиеся одинарные связи C—N и Na—Br, зачеркнуты разрывающиеся одинарные связи C—Br и Na—N. Цифрами указано соответствие атомов в молекулах реагентов и продуктов, используемое для обозначения атом-атомного отображения

химическим связям, которые либо остаются неизменными (так называемые статические связи), либо разрываются, образуются или меняют свою кратность в результате протекания реакции (так называемые динамические связи). Это позволяет представлять все реакционное превращение в виде одной псевдомолекулы (см. рис. 1).

В данной работе предложена и апробирована модель, предсказывающая реакционную способность органических субстратов в реакции нуклеофильного замещения с участием азидов в качестве нуклеофилов. Полученная нами ранее более общая модель для реакций бимолекулярного нуклеофильного замещения с произвольным нуклеофилом [9] описывает это превращение недостаточно точно ввиду того, что для ее построения использовались реакции только с участием нейтральных нуклеофилов. Кроме того, на кинетические характеристики реакций с участием ионов существенное влияние может оказывать, вследствие возможности образования ионных пар, природа противоиона (в данном случае катиона) и концентрация реагентов. Последнее не было учтено при построении вышеупомянутой модели. Особенный интерес к органическим азидам вызван развитием "клик-химии": сочетание азиды и алкина является одной из наиболее широко распространенных клик-реакций [10, 11]. Так, например, набирающие популярность методы "клик-химии" подняли новую волну в разработке сенсоров на базе каликс[4]аренов [12, 13]. Ввиду того, что сами клик-реакции идут быстро и с количественным выходом, ключевым вопросом при планировании синтеза становится получение органического азиды. Основной целью данной работы является создание моделей, предсказывающих константу скорости реакции образования органического азиды, и экспериментальная проверка их применимости в химии каликс[4]аренов.

Основной подход к моделированию, использованный в данной работе, заключается в установлении количественного соотношения между структурой конденсированного графа, описывающего реакцию, а также характеристиками реакционных условий (растворителя, температуры, концентрации реагентов, противоиона), и значением логарифма константы скорости $\lg k$ этой реакции, которая определяет реакционную способность субстрата.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Логарифмы константы скорости реакции и описание их условий извлекались из справочника под редакцией Пальма [14]. Всего из книги аннотировано 86 реакций бимолекулярного нуклеофильного замещения с участием семи азидных солей (катионами являются ионы натрия, лития, калия, аммоний, тетраметил- и тетраэтиламмоний, тетрафениларсоний), проходящих в восьми чистых растворителях (ДМСО, ацетонитрил, ДМФА, ацетон, этанол, метанол, вода, формамид) и одной смеси (вода—этанол). Описание молекул, вовлеченных в реакционные превращения, стандартизовали: удаляли явно указанные атомы водорода, единым образом представляли азидный фрагмент, нитро-группы и иные группы, допускающие альтернативные пред-

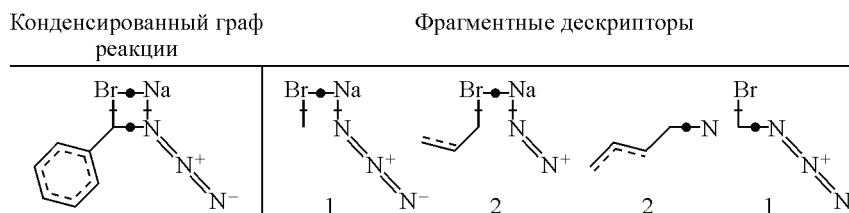


Рис. 2. Структура CGR и примеры использованных при расчете дескрипторов фрагментов разной длины, содержащие динамические связи. Указана частота встречаемости в молекуле каждого фрагмента

ставления, а связи внутри ароматических колец брали делокализованными. Для этого использовали модуль Standartizer пакета программ ChemAxon [15].

Для создания конденсированных графов реакции необходимо указание соответствия между атомами реагентов и продуктов (см. рис. 1), устанавливаемое в ходе процедуры поиска так называемого атом-атомного отображения. Установление атом-атомного соответствия проводили с помощью упомянутой программы Standartizer [15], а ошибки выявляли с использованием собственной программы ReactMap, работа которой основана на принципе наименьшего химического расстояния. Отображение атомов реагентов и продуктов при необходимости исправляли вручную. Конденсированный граф реакции создавали на основании реакционного уравнения с указанным отображением атомов с использованием собственной программы Condenser и хранили в модифицированном SDF-формате [16], описание которого имеется в руководстве к программе Fragmenter [17]. Визуализация конденсированных графов, записанных таким образом, возможна с использованием программы EdiSDF [18].

Дескрипторы моделируемой реакции должны отражать ее особенности, важные для проявления свойств. Таким образом, характеризующий реакцию вектор дескрипторов должен содержать информацию о реакционном превращении, растворителе, температуре, типе противоиона (катиона) в реагирующем азиде. В ходе предварительных исследований выяснилось также, что введение начальных концентраций реагентов улучшает получаемую модель. Это наблюдение можно объяснить влиянием на константу скорости эффекта образования ионных пар в растворе, выраженность которого зависит от концентрации ионов.

Реакционное превращение кодировали с использованием фрагментных дескрипторов ISIDA [6], сгенерированных с применением разработанной нами программы Fragger. Дескрипторы ISIDA подсчитывают частоту встречаемости цепочек заданной длины с указанием типов атомов и связей между ними (рис. 2). Для моделирования химических реакций, заданных в виде конденсированных графов, использовали только фрагменты, содержащие хотя бы одну динамическую связь.

Противоионы (катионы) азидной соли моделировали тремя различными способами: (I) их не учитывали, т.е. реагирующую соль в уравнении реакции представляли просто как азидный анион; (II) соль представляли как азидный анион, однако в число дескрипторов добавляли четыре характеристики противоиона, вычисляемые квантово-химически; (III) информацию о противоионе вводили в виде фрагментов, для чего соль моделировали как ковалентно связанное соединение. Используемые в работе характеристики катиона основаны на подходах квантовой теории "Атомы в молекулах" Р. Бейдера [19]. При формулировании дескрипторов мы основывались на гипотезе, что влияние противоиона обусловлено его тенденцией к связыванию с анионом, следовательно характеристики размера катиона и распределения электростатического потенциала на его поверхности могут описать этот эффект. Согласно работе [20], поверхность изоэлектронной плотности со значением 0,001 ат. ед. является хорошим приближением к ван-дер-ваальсовой поверхности молекулы. В качестве упомянутых четырех квантово-химических характеристик катионов использовали: (1) объем, ограниченный данной поверхностью (аналог ван-дер-ваальсова объема катиона); (2) обратный эффективный радиус катиона (радиус

сферы, чей объем равен объему противоиона); (3) среднее значение электростатического потенциала на поверхности катиона; (4) интегральное значение электростатического потенциала на поверхности катиона. Расчеты катионов проводили методом B3LYP/6-311++G(d,p) в программе Gaussian09 [21], а указанные свойства рассчитывали в программе AIMAll [22].

В качестве дескрипторов растворителя использовали: константы Каталана SPP [23], SA [24], SB [25], константы Камлета—Тафта α [26], β [27], π^* [28], функции диэлектрической проницаемости растворителя ϵ (Борна $f_B = \frac{\epsilon-1}{\epsilon}$, Кирквуда $f_K = \frac{\epsilon-1}{2\epsilon+1}$, $f_1 = \frac{\epsilon-1}{\epsilon+1}$ и $f_2 = \frac{\epsilon-1}{\epsilon+2}$) и показателя преломления n_D^{20} растворителей (для простоты показатель преломления обозначен как n : $g_1 = \frac{n^2-1}{n^2+2}$, $g_2 = \frac{n^2-1}{2n^2+1}$, $h = \frac{(n^2-1)(\epsilon-1)}{(2n^2+1)(2\epsilon+1)}$). Для моделирования водно-органи-

ческих смесей вводили также дескриптор, характеризующий молярное процентное содержание органического растворителя в смеси (для чистых органических растворителей равен 100). Эти параметры показали хорошие результаты в предыдущей работе [9]. Важность этих дескрипторов следует из того факта, что удаление любого из дескрипторов растворителя приводит к ухудшению предсказательной способности модели.

Дескриптором температуры служила обратная температура, выраженная в градусах Кельвина.

Моделирование связи характеристик реакции с константами скоростей проводили с использованием метода опорных векторов (SVM) [29] с гауссовым ядром, хорошо зарекомендовавшего себя в анализе больших массивов данных. Преимущество этого метода заключается в том, что он крайне малочувствителен к наличию дескрипторов, не важных для проявления заданного свойства, и при этом способен отыскивать сложные нелинейные зависимости в данных. Построение моделей проводили с помощью пакета Weka [30]. Выбор параметров метода SVM осуществляли таким образом, чтобы обеспечить максимальную предсказательную способность модели в скользящем перекрестном контроле.

Оценку качества моделей проводили с использованием коэффициентов детерминации Q^2 , вычисляемых при сравнении экспериментальных и предсказанных на тестовой выборке значениями констант, а также среднеквадратичного отклонения предсказаний от экспериментальных значений (RMSE — Root-Mean Square Error):

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (x_i^{\text{пред}} - x_i^{\text{эксп}})^2}{\sum_{i=1}^N (x_i^{\text{эксп}} - \overline{x_i^{\text{эксп}}})^2},$$

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i^{\text{пред}} - x_i^{\text{эксп}})^2}{N}},$$

где $x_i^{\text{пред}}$, $x_i^{\text{эксп}}$ — предсказанные и экспериментальные значения $\lg k$ для i -й реакции; $\overline{x_i^{\text{эксп}}}$ — среднее по выборке значение экспериментальной константы скорости; N — число реакций в выборке. Предсказания для определения Q^2 и RMSE проводили на тестовой выборке, т.е. на данных, которые не использовали при построении моделей, и, таким образом, эти характеристики отражали предсказательную способность модели. Тестовую выборку выбирали с помощью процедуры 5-кратного скользящего перекрестного контроля: выборку делили на пять равных частей, каждую часть поочередно выбирали в тестовую выборку, в то время как оставшиеся четыре части образовывали обучающую выборку. Таким образом, логарифм константы скорости предсказывался однократно для каждой реакции. Приведенные параметры Q^2 и RMSE являются средними значениями, полученными в ходе десяти процедур 5-кратного скользящего контроля.

Квантово-химические расчеты структуры соединений из тестового набора проведены функционалом PBE и встроенным базисом 3z с использованием программы PRIRODA 6 [31—33].

Характеристики качества моделей с различным представлением катионов солей азида

Модель	Описание противоионов	Q^2	RMSE
I	Нет информации о противоионе	0,69	1,07
II	Квантово-химические дескрипторы противоиона (размер, потенциал поверхности)	0,63	1,18
III	Фрагментное описание (соль — ковалентно связанное соединение)	0,74	0,98

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наилучшие модели для предсказания $\lg k$ получаются при совместном использовании дескрипторов, характеризующих конденсированный граф реакции, температуру, противоионы, концентрации реагентов и растворитель. Удаление какого-либо из этих компонентов приводит к ухудшению предсказательной способности модели, что говорит об их важности для прогнозируемого свойства.

Особенный интерес вызывает выбор оптимального способа представления информации о противоионе, поскольку в предыдущей работе [9] влияние противоиона не было учтено. В таблице приведены статистические характеристики полученных моделей. Из приведенных в ней результатов следует, что наилучшей предсказательной способностью обладают модели, получаемые, когда соль представляется как ковалентно связанное соединение и, таким образом, входит в конденсированный граф реакции. Это говорит о важности противоиона для описания реакции. Используемые в данной работе квантово-химические дескрипторы, по-видимому, недостаточно полно характеризуют влияние противоионов, и поэтому качество модели II с их участием хуже, чем модели I, их не содержащей.

Для лучшей из разработанных моделей — модели III — корреляция между предсказанными и экспериментальными величинами констант скоростей близка к ошибке эксперимента для использованного набора данных. В предыдущей работе [9] было показано, что ошибка экспериментального определения логарифма константы скорости реакции составляет в приведенных данных более 0,3 логарифмических единиц, причем в некоторых реакциях обнаружены расхождения до двух единиц. График на рис. 3 свидетельствует о хорошем соответствии значений $\lg k$, предсказанных на тестовой выборке, их экспериментальным значениям.

С применением полученной оптимальной модели было проведено предсказание констант скоростей реакции нуклеофильного замещения с азидом натрия для двух производных тиакаликс[4]арена, отличающихся стереоизомерной формой (*1,3-альтернат А* и *конус В*, см. схему 1). Обе реакции были проведены в нашей лаборатории. Экспериментальное значение констант было рассчитано с допущением, что реакции прошли на 90 % (учтено ограничение точности ЯМР) и они описываются уравнением псевдопервого порядка, поскольку концентрацию азид натрия предполагали постоянной для насыщенного раствора. Кроме того, исходя из литературных данных, было найдено значение константы скорости для реакции с азидом натрия 3-бромпропил фенилового эфира С [34], являющегося моделью одного из звеньев каликсарена (см. схему 1).

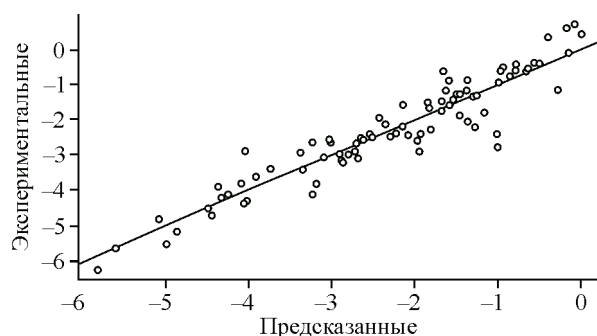


Рис. 3. Соотнесение предсказанных величин логарифмов констант скоростей с экспериментальными. Прямая изображает идеальное соответствие

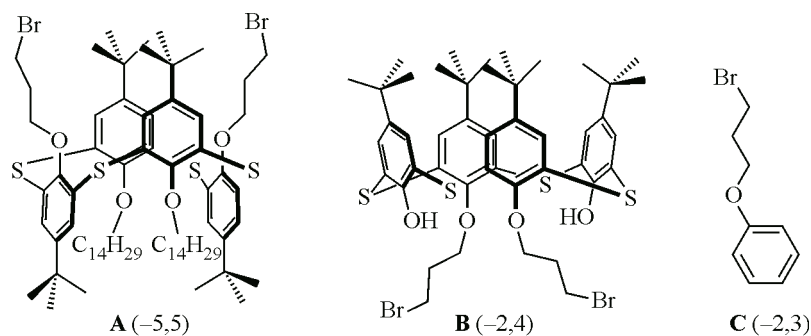


Схема 1. Структуры производных каликсаренов, использованных для проверки модели (в скобках указаны экспериментальные значения lgk)

Для всех соединений **A**, **B** и **C** использованная модель предсказала lgk равным -2 . Таким образом, для производных **B** и **C** значения логарифма константы были предсказаны с высокой точностью. В модели, предложенной в предыдущей работе [9], значения lgk предсказываются существенно меньшими — около $-4,2$. Это вполне ожидаемо, поскольку для ее построения использовали только реакции с незаряженными нуклеофилами, чья реакционная способность ниже. Заметим, что константы скорости для реакций с соединениями **B** и **C** весьма близки, что говорит об отсутствии стерических препятствий для нуклеофильного замещения в конформации *конус*.

Поскольку используемые дескрипторы не принимают во внимание трехмерную структуру молекул, вполне ожидаемо, что для реакции с производным **A** предсказанное значение lgk совпадает с таковыми для молекул **B** и **C**. Существенно меньшее экспериментальное значение lgk для молекулы **A** вполне закономерно, поскольку реакционный центр в ней стерически экранирован *tert*-бутильными группами соседних колец, и поэтому атака с тыла при нуклеофильном замещении затруднена.

Данное предположение подтверждается анализом трехмерных структур молекул **A** и **B**, полученных в результате квантово-химических расчетов (рис. 4). В молекуле **A** (см. рис. 4, *a*) соседние *tert*-бутильные группы закрывают реакционный центр и препятствуют сольватации уходящей группы. Требуется существенное изменение конформации молекулы для того, чтобы атака с тыла стала возможной. В молекуле **B** (см. рис. 4, *б*) нуклеофильная атака может произойти беспрепятственно.

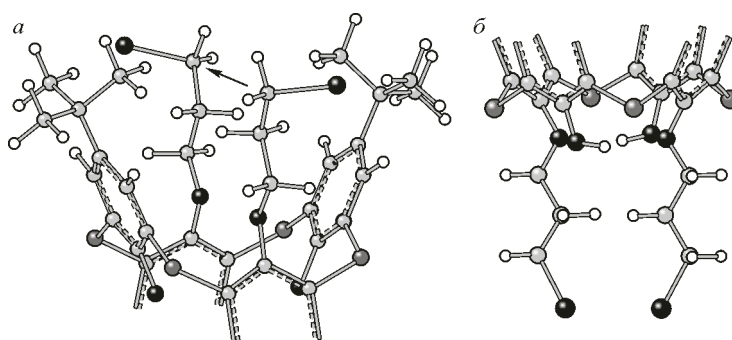


Рис. 4. Трехмерные структуры каликсаренов **A** (*a*) и **B** (*б*) полученные в ходе квантово-химического моделирования. Для простоты некоторые атомы скрыты. Стрелка указывает направление атаки нуклеофила

ВЫВОДЫ

Получена модель для предсказания константы скорости бимолекулярного нуклеофильного замещения с участием азидного фрагмента. Данная модель позволяет предсказывать константы скорости реакции в различных растворителях, в том числе органических смесях, а также с участием в качестве реагентов различных азидов, органических и неорганических. Были подобраны оптимальные дескрипторы для описания влияния растворителя и типа катиона в азидной соли. Полученная модель обладает хорошей предсказательной способностью: среднеквадратичное отклонение предсказанных от экспериментальных значений логарифма константы скорости реакции составляет около одной логарифмической единицы по данным перекрестного скользящего контроля. Модель применена для предсказания скоростей реакций с азидом натрия для двух конформаций каликс[4]аренов, отличающихся стерической загруженностью реакционных центров, а также для модельной молекулы — 3-бромпропил фенилового эфира, свободного от стерических факторов. Для стерически незагруженных молекул получено очень хорошее соответствие предсказанных и экспериментальных значений констант скоростей реакции. Как и ожидалось, данная модель неспособна воспроизводить результаты для стерически загруженной молекулы ввиду отсутствия дескрипторов, способных учесть факторы пространственной структуры. Результаты, полученные в данной работе, показывают, что построенные модели могут быть с успехом использованы для подбора оптимальных условий реакций нуклеофильного замещения с участием стерически незагруженных молекул и оценки скоростей реакций даже для таких сложных случаев как каликсарены.

Авторы выражают благодарность Российскому научному фонду (соглашение № 14-43-00024 от 1 октября 2014 г.) за поддержку исследований.

Авторы также выражают благодарность д-ру Тодду Кейту за любезно предоставленную полнофункциональную версию разрабатываемой им программы AIMAll.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Varnek A., Baskin I.I. // Mol. Inform. – 2011. – **30**, N 1. – P. 20 – 32.
2. Halberstam N.M., Baskin I.I., Palyulin V.A., Zefirov N.S. // Mendeleev Commun. – 2002. – **12**, N 5. – P. 185 – 186.
3. Zhokhova N.I., Baskin I.I., Palyulin V.A., Zefirov A.N., Zefirov N.S. // Dokl. Chem. – 2007. – **417**, N 2. – P. 282 – 284.
4. Kravtsov A.A., Karpov P.V., Baskin I.I., Palyulin V.A., Zefirov N.S. // Dokl. Chem. – 2011. – **441**, N 1. – P. 314 – 317.
5. Kravtsov A.A., Karpov P.V., Baskin I.I., Palyulin V.A., Zefirov N.S. // Dokl. Chem. – 2011. – **440**, N 2. – P. 299 – 301.
6. Varnek A., Fourches D., Hoonakker F., Solov'ev V.P. // J. Comput. Aided. Mol. Des. – 2005. – **19**, N 9-10. – P. 693 – 703.
7. Vléduts G.É. // Inf. Storage Retr. – 1963. – **1**, N 2-3. – P. 117 – 146.
8. Fujita S. // J. Chem. Inf. Model. – 1986. – **26**, N 4. – P. 205 – 212.
9. Madzhidov T.I., Polishchuk P.G., Nugmanov R.I., Bodrov A.V., Lin A.I., Baskin I.I. et al. // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – **50**, N 4. – P. 459 – 463.
10. Moses J.E., Moorhouse A.D. // Chem. Soc. Rev. – 2007. – **36**. – P. 1249 – 1262.
11. Tron G.C., Pirali T., Billington R.A., Canonico P.L., Sorba G., Genazzani A.A. // Med. Res. Rev. – 2008. – **28**. – P. 278 – 308.
12. Yeon Y., Kim B., Kim S.K., Lee S., Kim J.S., Sessler J.L. // Supramol. Chem. – 2013. – **25**, N 2. – P. 121 – 126.
13. Miao F., Zhan J., Zou Z., Tian D., Li H. // Tetrahedron. – 2012. – **68**, N 10. – P. 2409 – 2413.
14. Пальм В.А. Таблицы констант скорости и равновесия гетеролитических органических реакций. Т.2. – М.: ВИНТИ, 1977.
15. JChem Standardizer, Version 6.0.0 <https://www.chemaxon.com/products/standardizer/>.
16. CT File Formats <http://accelrys.com/products/informatics/cheminformatics/ctfile-formats/no-fee.php>.
17. Marcou G., Solov'ev V., Horvath D., Varnek A. http://infochim.u-strasbg.fr/recherche/Download/Fragmentor/Fragmentor2014_Manual.pdf.

18. *Solov'ev V.P., Kireeva N.V., Tsivadze A.Y., Varnek A.A.* // J. Struct. Chem. – 2006. – **47**, N 2. – P. 298 – 311.
19. *Бейдер П.* Атомы в молекулах. Квантовая теория. – М.: Мир, 2001.
20. *Bader R.F.W., Carroll M.T., Cheeseman J.R., Chang C.* // J. Amer. Chem. Soc. – 1987. – **109**. – P. 7968 – 7979.
21. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R. et al.* Gaussian 09 Revision D.01. – Wallingford: Gaussian Inc., 2009.
22. *Keith T.A.* AIMAll, release 14.06.21. – Overland Park KS, TK Gristmill Software, 2014.
23. *Catalán J., López V., Pérez P., Martín-Villamil R., Rodríguez J.-G.* // Liebigs Ann. – 1995. – **1995**, N 2. – P. 241 – 252.
24. *Catalán J., Díaz C.* // Liebigs Ann. – 1997. – **1997**, N 9. – P. 1941 – 1949.
25. *Catalán J., Díaz C., López V., Pérez P., De Paz J.-L.G., Rodríguez J.G.* // Liebigs Ann. – 1996. – **1996**, N 11. – P. 1785 – 1794.
26. *Taft R.W., Kamlet M.J.* // J. Amer. Chem. Soc. – 1976. – **98**, N 10. – P. 2886 – 2894.
27. *Kamlet M.J., Taft R.W.* // J. Amer. Chem. Soc. – 1976. – **98**, N 2. – P. 377 – 383.
28. *Kamlet M.J., Abboud J.L., Taft R.W.* // J. Amer. Chem. Soc. – 1977. – **99**, N 18. – P. 6027 – 6038.
29. *Vapnik V.* Statistical Learning Theory. – NY: John Wiley, 1998.
30. *Kramer S., Frank E., Helma C.* // SAR QSAR Environ. Res. – 2002. – **13**, N 5. – P. 509 – 523.
31. *Laikov D.N.* // Chem. Phys. Lett. – 2005. – **416**, N 1-3. – P. 116 – 120.
32. *Laikov D.N.* // Chem. Phys. Lett. – 1997. – **281**. – P. 151 – 156.
33. *Laikov D.N., Ustyynyuk Y.* // Russ. Chem. Bull. – 2005. – **54**, N 3. – P. 820 – 826.
34. *Maury J., Feray L., Bertrand M.P., Kapat A., Renaud P.* // Tetrahedron. – 2012. – **68**, N 47. – P. 9606 – 9611.