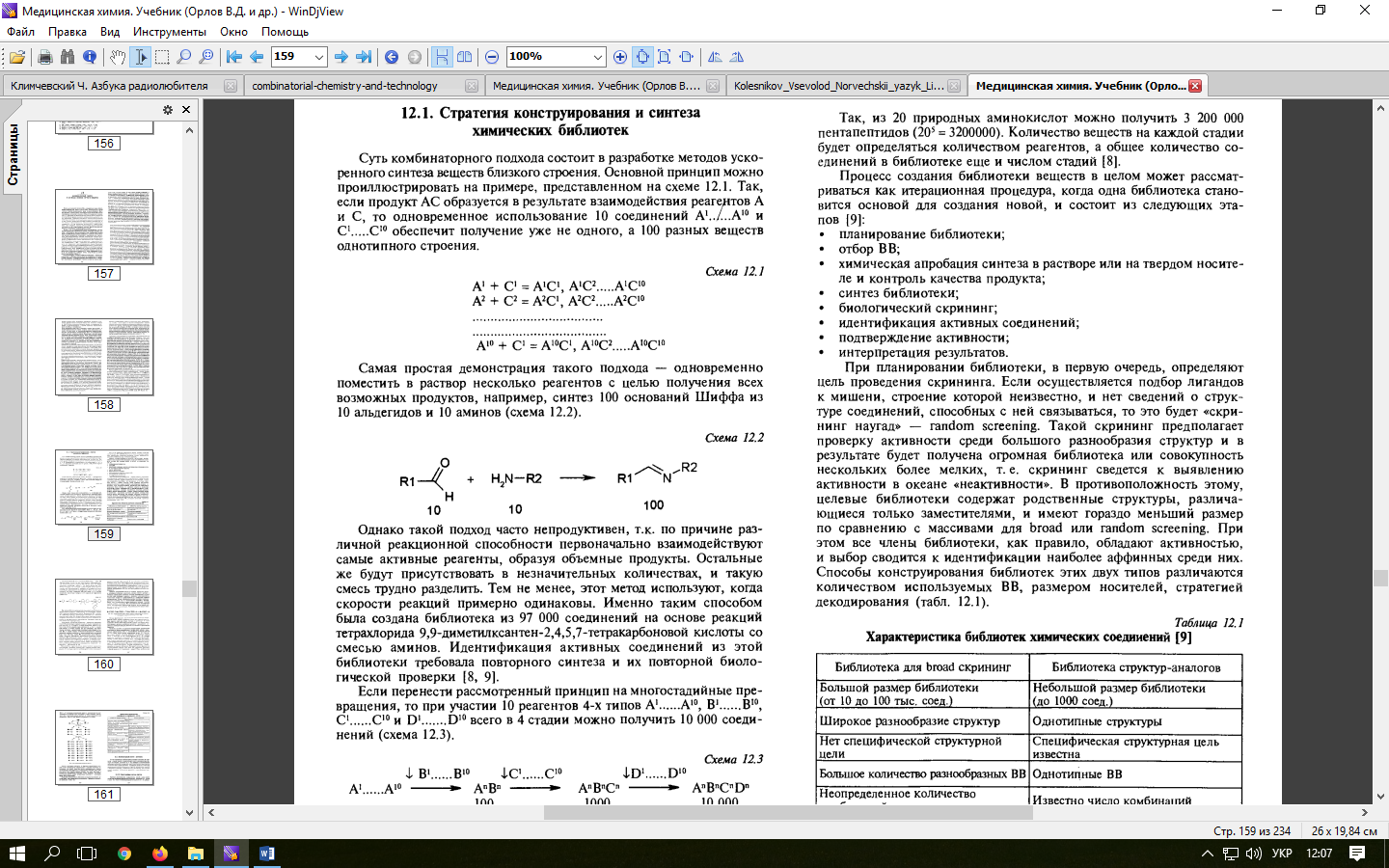
**Тема: Стратегія конструювання і синтезу хімічних бібліотек.**

План

1. Створення бібліотеки. Етапи.
2. Порівняльна характеристика рідиннофазового та твердофазового синтезу.

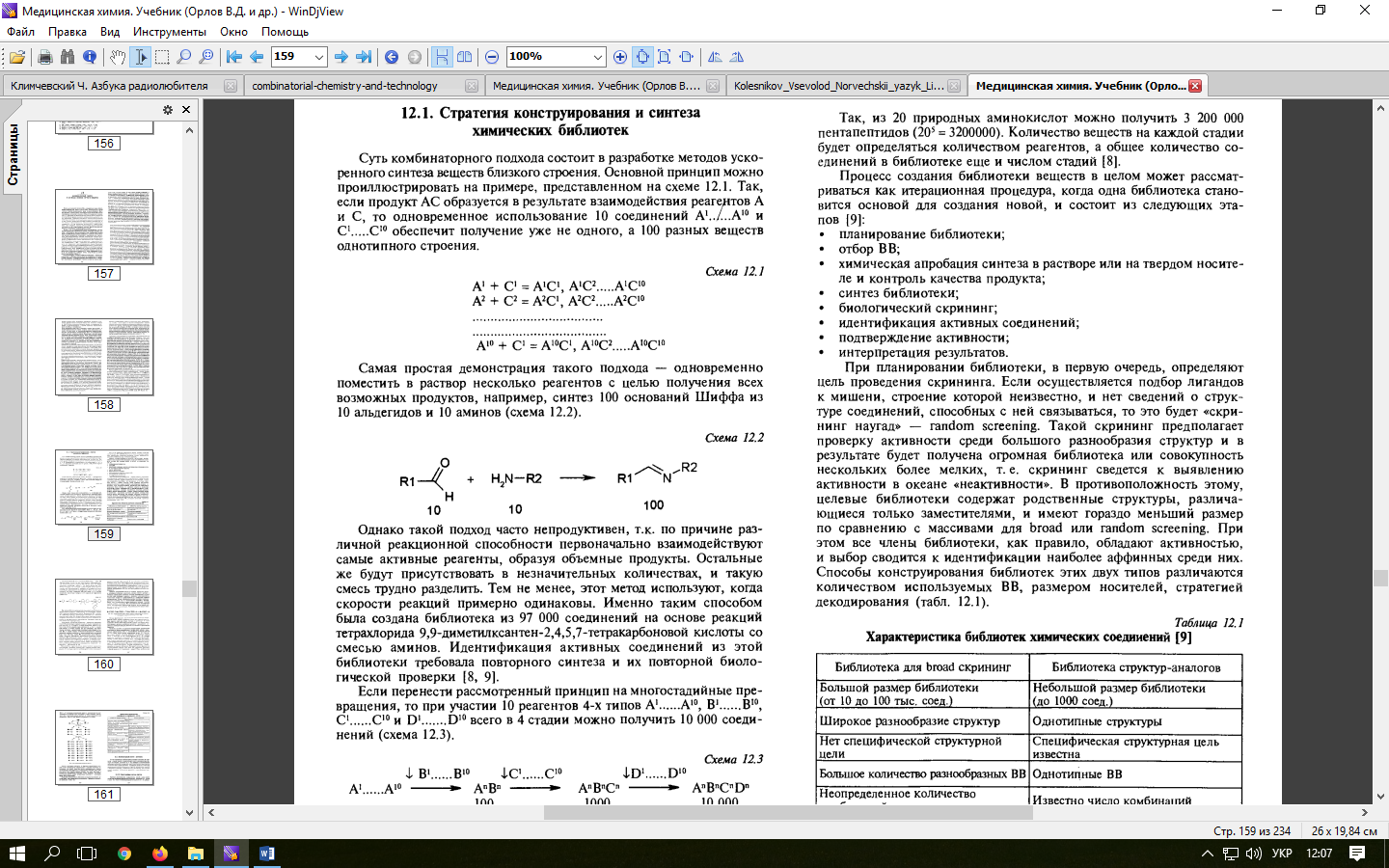
Суть комбинаторного подхода состоит в разработке методов ускоренного синтеза веществ близкого строения. Основной принцип можно проиллюстрировать на примере, представленном на схеме1. Так, если продукт АС образуется в результате взаимодействия реагентов А и С, то одновременное использование 10 соединений А1../..А10 и С1 С10 обеспечит получение уже не одного, а 100 разных веществ однотипного строения.

Схема 1



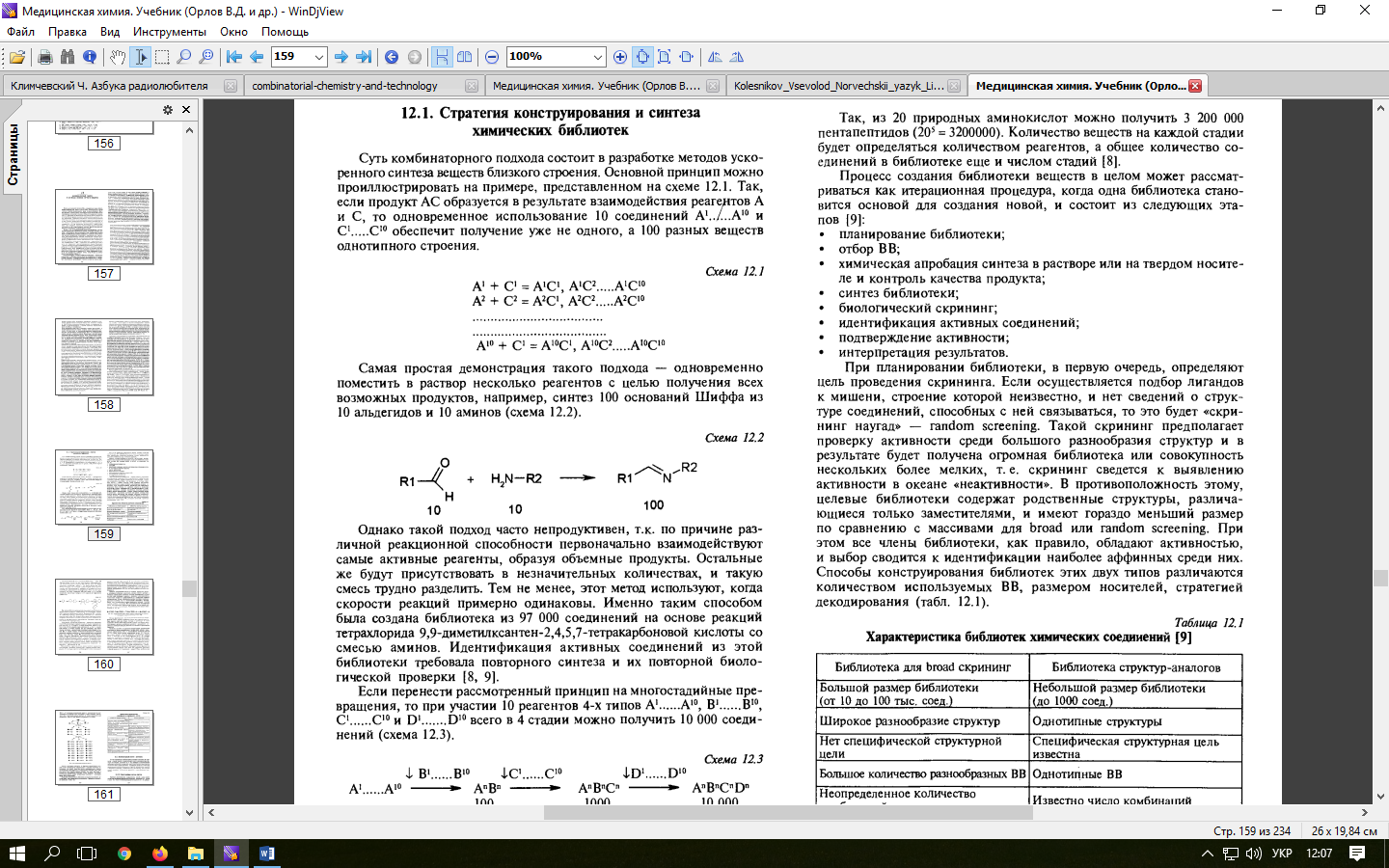
Самая простая демонстрация такого подхода — одновременно поместить в раствор несколько реагентов с целью получения всех возможных продуктов, например, синтез 100 оснований Шиффа из 10 альдегидов и 10 аминов (схема 2).

Схема 2



Однако такой подход часто непродуктивен, т.к. по причине различной реакционной способности первоначально взаимодействуют самые активные реагенты, образуя объемные продукты. Остальные же будут присутствовать в незначительных количествах, и такую смесь трудно разделить. Тем не менее, этот метод используют, когда скорости реакций примерно одинаковы. Именно таким способом была создана библиотека из 97 000 соединений на основе реакций тетрахлорида 9,9-диметилксантен-2,4,5,7-тетракарбоновой кислоты со смесью аминов. Идентификация активных соединений из этой библиотеки требовала повторного синтеза и их повторной биологической проверки. Если перенести рассмотренный принцип на многостадийные превращения, то при участии 10 реагентов 4-х типов А1…А10, В1…В10, С1…С10 и D1…D10 всего в 4 стадии можно получить 10 000 соединений (схема 3).

Схема 3



Так, из 20 природных аминокислот можно получить 3 200 000 пентапептидов (205 = 3200000). Количество веществ на каждой стадии будет определяться количеством реагентов, а общее количество соединений в библиотеке еще и числом стадий.

Процесс создания библиотеки веществ в целом может рассматриваться как итерационная процедура, когда одна библиотека становится основой для создания новой, и состоит из следующих этапов:

• планирование библиотеки;

• отбор В В;

• химическая апробация синтеза в растворе или на твердом

носителе и контроль качества продукта;

• синтез библиотеки;

• биологический скрининг;

• идентификация активных соединений;

• подтверждение активности;

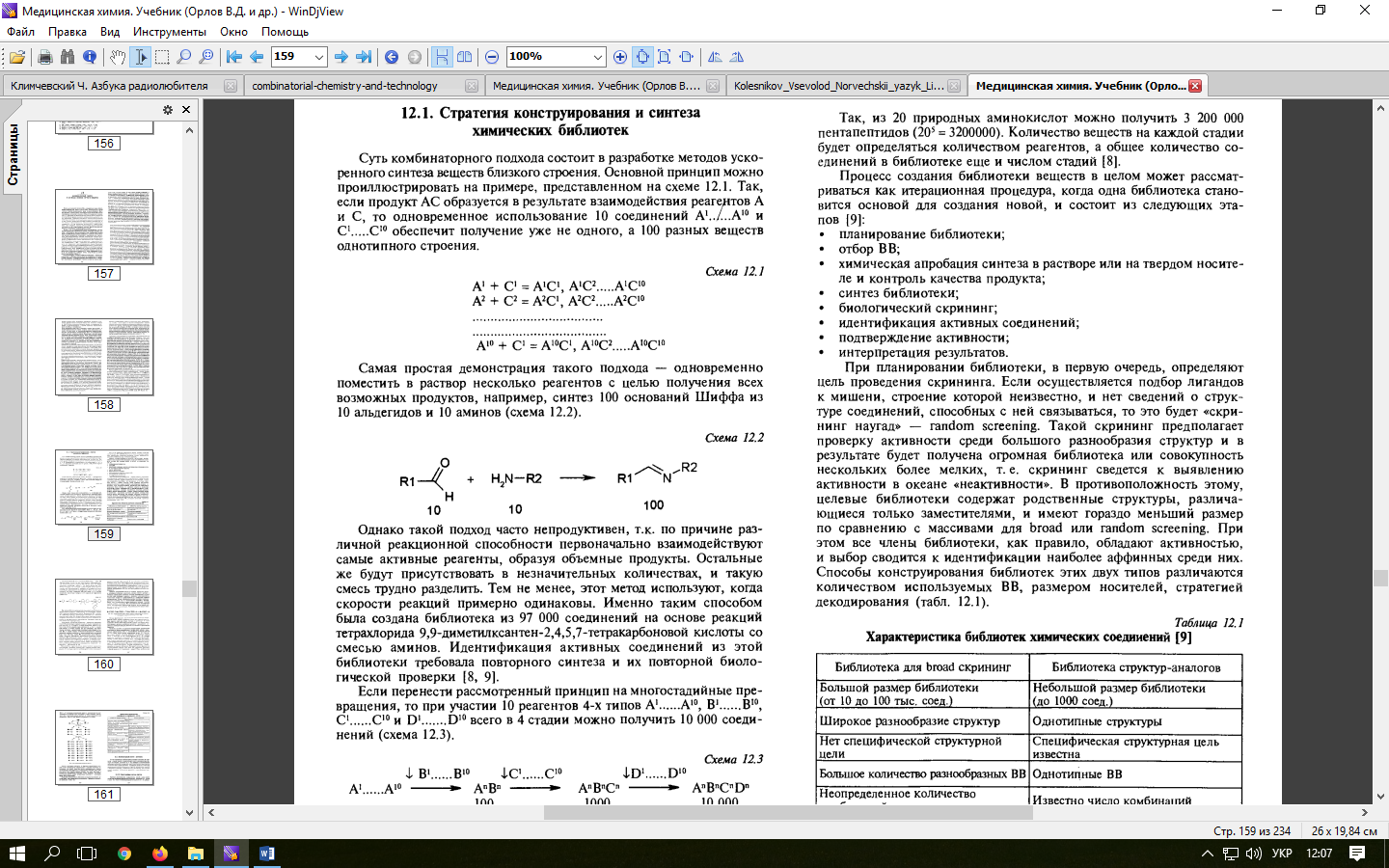
• интерпретация результатов.

При планировании библиотеки, в первую очередь, определяют цель проведения скрининга. Если осуществляется подбор лигандов к мишени, строение которой неизвестно, и нет сведений о структуре соединений, способных с ней связываться, то это будет «скрининг наугад» — random screening. Такой скрининг предполагает

проверку активности среди большого разнообразия структур и в результате будет получена огромная библиотека или совокупность нескольких более мелких, т. е. скрининг сведется к выявлению активности в океане «неактивности». В противоположность этому, целевые библиотеки содержат родственные структуры,

различающиеся только заместителями, и имеют гораздо меньший размер по сравнению с массивами для broad или random screening. При этом все члены библиотеки, как правило, обладают активностью, и выбор сводится к идентификации наиболее аффинных среди них. Способы конструирования библиотек этих двух типов различаются количеством используемых ВВ, размером носителей, стратегией декодирования (табл. 1).

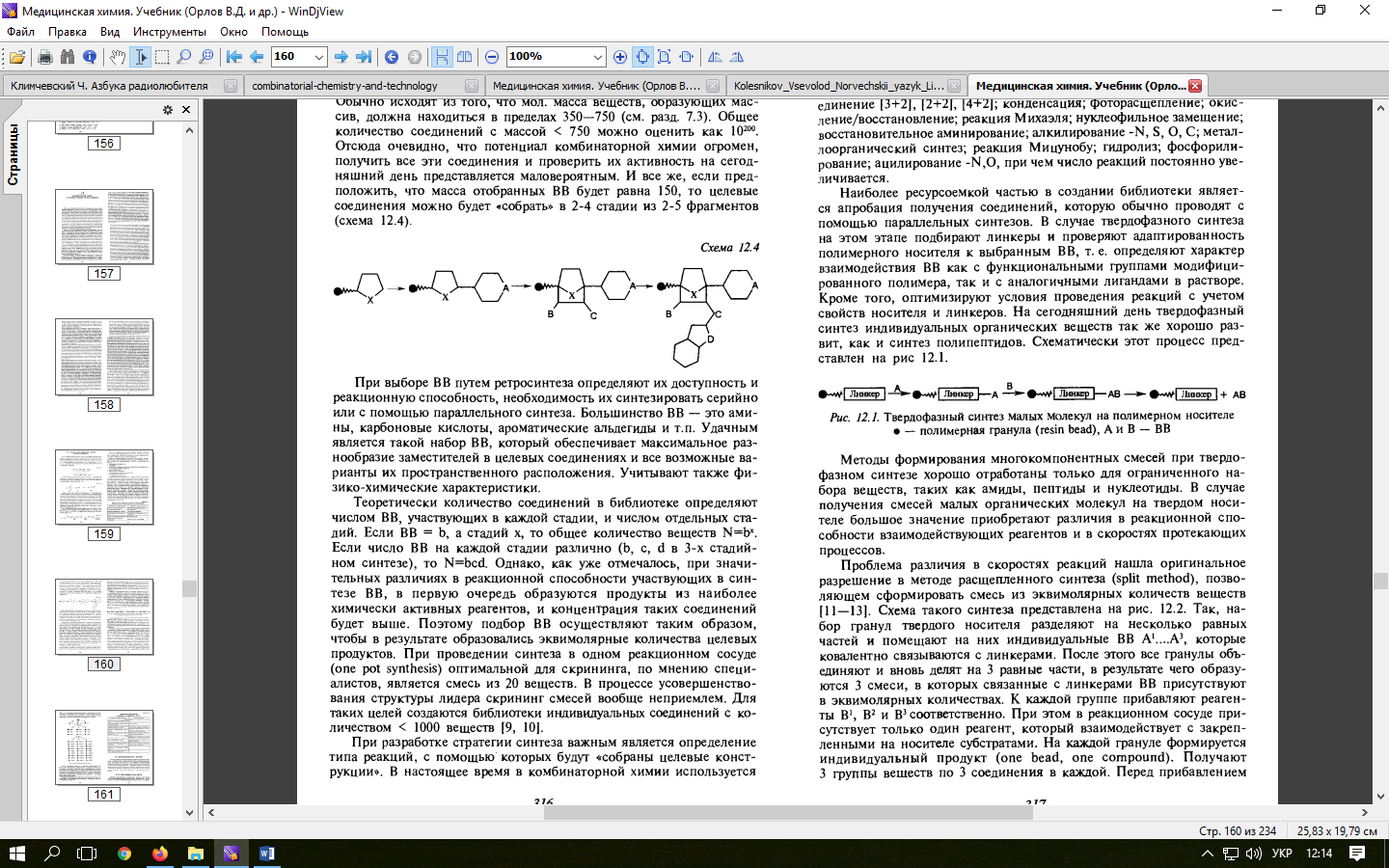
Таблица 1



Обычно исходят из того, что мол. масса веществ, образующих массив, должна находиться в пределах 350—750. Общее количество соединений с массой < 750 можно оценить как 10200. Отсюда очевидно, что потенциал комбинаторной химии офомен, получить все эти соединения и проверить их активность на

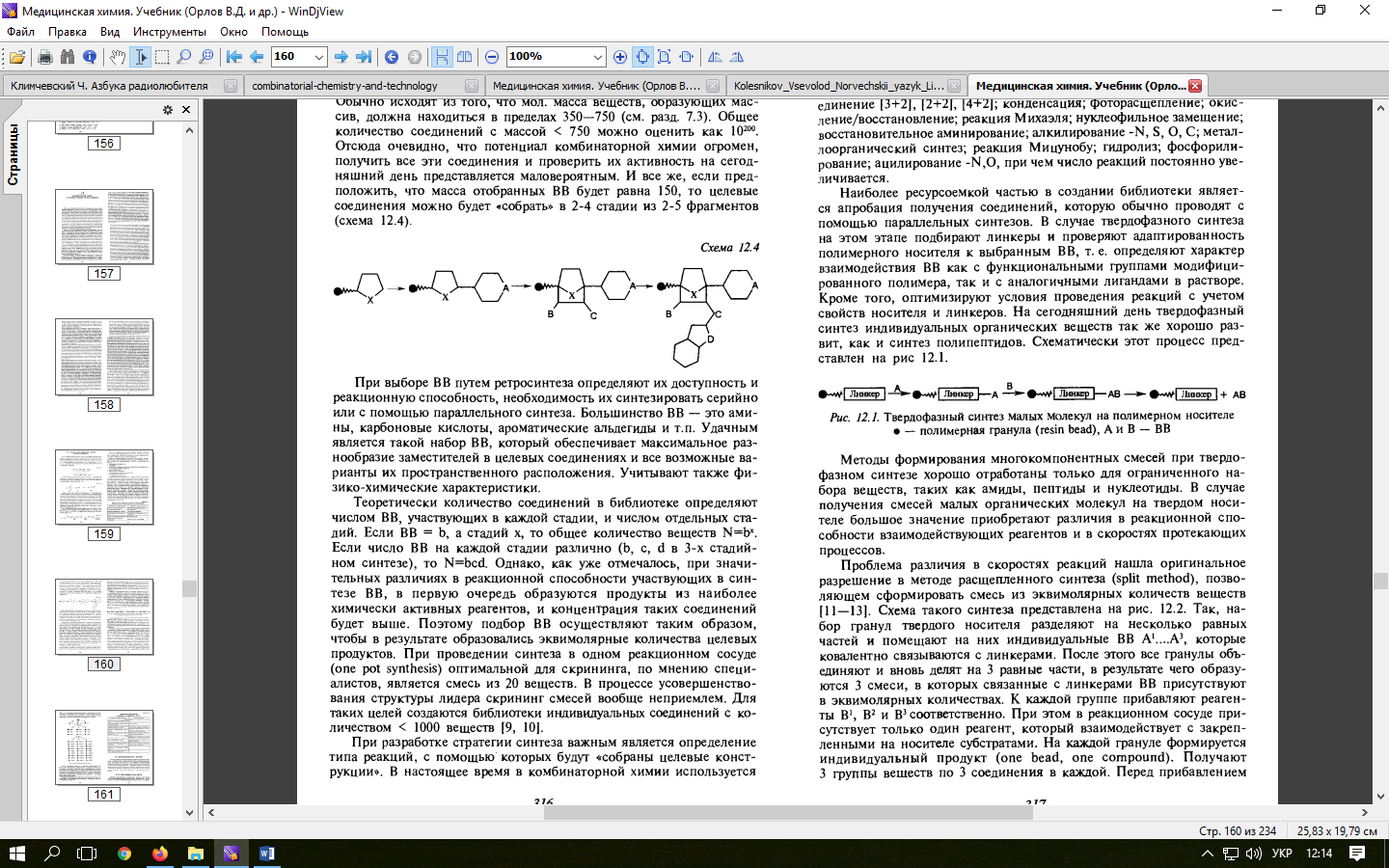
сегодняшний день представляется маловероятным. И все же, если предположить, что масса отобранных ВВ будет равна 150, то целевые соединения можно будет «собрать» в 2-4 стадии из 2-5 фрагментов (схема 4).

Схема 4



При выборе ВВ путем ретросинтеза определяют их доступность и реакционную способность, необходимость их синтезировать серийно или с помощью параллельного синтеза. Большинство ВВ — это амины, карбоновые кислоты, ароматические альдегиды и т.п. Удачным является такой набор ВВ, который обеспечивает максимальное разнообразие заместителей в целевых соединениях и все возможные варианты их пространственного расположения. Учитывают также физико-химические характеристики. Теоретически количество соединений в библиотеке определяют числом ВВ, участвующих в каждой стадии, и числом отдельных стадий. Если ВВ = b, а стадий х, то общее количество веществ N=bх.Если число ВВ на каждой стадии различно (b, с, d в 3-х стадийном синтезе), то N=bcd. Однако, как уже отмечалось, при значительных различиях в реакционной способности участвующих в синтезе ВВ, в первую очередь образуются продукты из наиболее химически активных реагентов, и концентрация таких соединений будет выше. Поэтому подбор ВВ осуществляют таким образом, чтобы в результате образовались эквимолярные количества целевых продуктов. При проведении синтеза в одном реакционном сосуде (one pot synthesis) оптимальной для скрининга, по мнению специалистов, является смесь из 20 веществ. В процессе усовершенствования структуры лидера скрининг смесей вообще неприемлем. Для таких целей создаются библиотеки индивидуальных соединений с количеством < 1000 веществ. При разработке стратегии синтеза важным является определение типа реакций, с помощью которых будут «собраны целевые конструкции». В настоящее время в комбинаторной химии используется довольно большой набор реакций. К ним относятся: циклоприсо- единение [3+2], [2+2], [4+2]; конденсация; фоторасщепление; окисление/восстановление; реакция Михаэля; нуклеофильное замещение; восстановительное аминирование; алкилирование -N, S, О, С; метал- лоорганический синтез; реакция Мицунобу; гидролиз; фосфорили-рование; ацилирование -N, О, при чем число реакций постоянно увеличивается.

Наиболее ресурсоемкой частью в создании библиотеки является апробация получения соединений, которую обычно проводят с помощью параллельных синтезов. В случае твердофазного синтеза на этом этапе подбирают линкеры и проверяют адаптирован ность полимерного носителя к выбранным ВВ, т. е. определяют характер взаимодействия ВВ как с функциональными фуппами модифицированного полимера, так и с аналогичными лигандами в растворе. Кроме того, оптимизируют условия проведения реакций с учетом свойств носителя и линкеров. На сегодняшний день твердофазный синтез индивидуальных органических веществ так же хорошо развит, как и синтез полипептидов. Схематически этот процесс представлен на рис 1.

Рис. 1. Твердофазный синтез малых молекул на полимерном носителе

• — полимерная гранула (resin bead), А и В — ВВ

Методы формирования многокомпонентных смесей при твердофазном синтезе хорошо отработаны только для ограниченного набора веществ, таких как амиды, пептиды и нуклеотиды. В случае получения смесей малых органических молекул на твердом носителе большое значение приобретают различия в реакционной способности взаимодействующих реагентов и в скоростях протекающих процессов. Проблема различия в скоростях реакций нашла оригинальное разрешение в методе расщепленного синтеза (split method), позволяющем сформировать смесь из эквимолярных количеств веществ . Схема такого синтеза представлена на рис. 2. Так, набор фанул твердого носителя разделяют на несколько равных частей и помещают на них индивидуальные ВВ А1....А3, которые ковалентно связываются с линкерами. После этого все фанулы

объединяют и вновь делят на 3 равные части, в результате чего образуются 3 смеси, в которых связанные с линкерами ВВ присутствуют в эквимолярных количествах. К каждой фуппе прибавляют реагенты В1, В2 и В3 соответственно. При этом в реакционном сосуде присутствует только один реагент, который взаимодействует с закрепленными на носителе субсфатами. На каждой фануле формируется индивидуальный продукт (one bead, one compound). Получают 3 фуппы веществ по 3 соединения в каждой. Перед прибавлением ВВ С1....С3 процедуру смешивания гранул и последующего их разделения на три равные части повторяют. Таким способом, используя 9 ВВ, в три стадии можно получить 27 новых соединений. Для раздельного синтеза этих веществ потребуется 81 стадия.

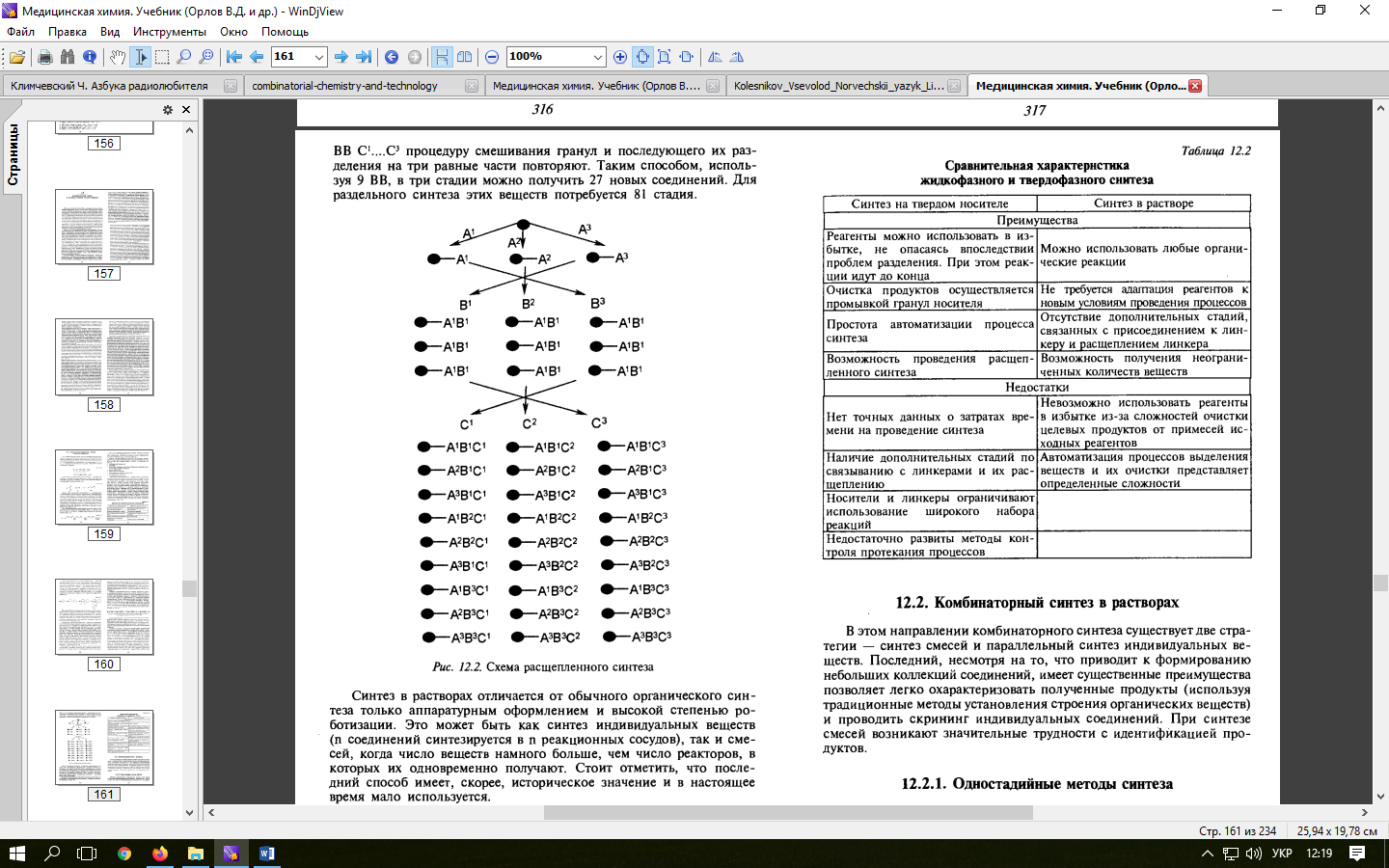


Рис. 2. Схема расщепленного синтеза

Синтез в растворах отличается от обычного органического синтеза только аппаратурным оформлением и высокой степенью роботизации. Это может быть как синтез индивидуальных веществ (п соединений синтезируется в п реакционных сосудов), так и смесей, когда число веществ намного больше, чем число реакторов, в которых их одновременно получают. Стоит отметить, что последний способ имеет, скорее, историческое значение и в настоящее время мало используется.

Каждый из методов синтеза библиотек на твердом носителе и в растворе имеет свои преимущества и недостатки. Сравнение этих методов приведено в табл. 2.

Таблица 2

