**Тема: Комбінаторний синтез в розчинах.**

План

1. Синтез сумішей. Тандемні реакції.
2. Паралельний синтез.
3. Способи очищення реакційних розчинів від домішок.
4. Синтез з використанням розчинного полімеру.

В этом направлении комбинаторного синтеза существует две стратегии — синтез смесей и параллельный синтез индивидуальных веществ. Последний, несмотря на то, что приводит к формированию небольших коллекций соединений, имеет существенные преимущества позволяет легко охарактеризовать полученные продукты (используя традиционные методы установления строения органических веществ) и проводить скрининг индивидуальных соединений. При синтезе смесей возникают значительные трудности с идентификацией продуктов.

Одностадийные методы синтеза

Примером формирования эквимолярных смесей в одну стадию служат так называемые индексные библиотеки, созданные М.С. Pirrung с соавт. из 72 тетрагидроакридинов (схема 1) и 54 карбаматов (схема 2). Так, синтез акридинов осуществляли следующим образом: к стехиометрическому количеству цианоанилина прибавляли эквимолярную смесь из 12 циклогексанонов. И наоборот — каждый из кетонов взаимодействовал со смесью из 6 анилинов. Таким

путем было получено 6 смесей по 12 веществ и 12 смесей по 6. Каждый из продуктов встречался в 18 смесях дважды. Если вещество проявляло биологическую активность, то оно должно было быть выявлено дважды.

Схема 1



Этот же метод был использован при поиске ингибиторов ацетилхолинэстеразы среди производных карбаминовой кислоты.

Схема 2



Двухстадийные методы синтеза

R. Storer создал библиотеку из 160000 диамидов, полученных в результате взаимодействия 50 аминокислот, 80 карбоновых кислот и 40 аминов. Каждую из 50 аминокислот вводили в реакцию со смесью из 40 аминов. Полученные в результате 50 смесей по 40 веществ реагировали с каждой из 80 карбоновых кислот. Соединения образовывали 4000 смесей по 40 компонентов каждая. В отличие от индексной библиотеки, вещества в этом случае не были получены дважды. Однако, если при скрининге какая-либо смесь давала положительный результат, то для дальнейшей проверки все 40 индивидуальных компонентов синтезировали раздельно. В рассмотренной библиотеке диамидов выявлены структуры-лидеры, обладающие сродством к ВИЧ-1-протеазе и рецепторам нейрокинина-1.

Трехстадийные методы синтеза

Примером многостадийного комбинаторного синтеза в растворе является последовательность реакций (схема 3), в результате реализации которой получена библиотека из 125 пиразолов (5 смесей по 25 веществ в каждой). Успеху способствовал тщательный выбор условий проведения процессов и продуманный отбор ВВ. Так, например, аллилбромид, из-за неизбежного протекания перегруппировки Кляй-зена, не использовали в качестве О-алкилирующего агента.

Схема 3



Однореакторные методы синтеза (one-pot synthesis)

J. Rebek с соавт. для создания библиотеки предложили многоступенчатую последовательность реакций. В качестве молекулярных остовов (scaffolds, centroids), содержащих несколько однотипных реакционных центров, авторы использовали тетрахлориды ксантен- (12.1), кубантетракарбоновых (12.2) кислот и трихлорангидрид (12.3), а в качестве ВВ — эфиры аминокислот.



Первые два остова представляют собой достаточно жесткие конструкции, а производные (12.3) являются конформационно более гибкими. Продукты на основе хлорангидридов (12.1) и (12.3) обладают плоской симметрией, а производные (12.2) — сферической.

При этом реакционные центры во всех случаях расположены с учетом минимального взаимного стерического влияния. В результате реакции тетрахлорида ксантентетракарбоновой кислоты с 4, 7, 12 и 19 аминными компонентами теоретически образуется смесь из 136, 1225, 10440 и 65341 веществ. Особый интерес вызывает вопрос об абсолютно исчерпывающем синтезе всех возможных продуктов реакций. Получить ответ на него удалось с помощью масс-

спектров. Однако в связи с тем, что масс-спектрометрический анализ смеси из нескольких тысяч веществ — задача достаточно сложная, было принято решение создать модельную библиотеку на основе дихлорангидрида ксантендикарбоновой кислоты.



Теоретически на основе дихлорангидрида (12.4) с участием 8, 9 и 10 эфиров аминокислот можно получить 36, 45 и 55 диамидов. Масс-спектрометрически в 36-компонентной системе были обнаружены пики молекулярных ионов 85% ожидаемых продуктов, в 55-компонентной — уже только 78%. Этот эксперимент позволил выявить «проблемные» ВВ среди аминных компонентов. Так, если из набора ВВ исключить производные аргинина, то в 55-компонетной смеси идентифицируются 95% ожидаемых продуктов. Следовательно, для того, чтобы большая часть предполагаемых соединений присутствовала в синтезированном массиве веществ, необходимо тщательно отбирать ВВ. В то же время анализ показывает, что 10% библиотеки составляют побочные продукты.

Метод one-pot reaction позволяет получать очень большие библиотеки веществ в виде смесей. Однако для этого пригоден ограниченный набор реакций и ВВ. В настоящее время описанный метод становится все менее популярным и постепенно утрачивает свое значение.

Тандемные реакции

Особое место в комбинаторном синтезе занимают тандемные реакции. При таком типе взаимодействия реакционная последовательность берет начало после того, как смешаны все компоненты. Отличие тандемных процессов от рассмотренных выше многокомпонентных реакций состоит в реализации такого каскада превращений в смеси, при котором продукты одной реакции становятся исходными реагентами для другой. Самым простым примером тандемного превращенияслужит синтез оснований Манниха. Пионером в разработке этого

направления в приложении к комбинаторному синтезу является I. Ugi.Изучением многокомпонентных реакций этот исследователь занялся еще в 1961 г., задолго до того, как возник комбинаторный синтез. Его заинтересовала возможность получения большого количества продуктов в смеси из 4 (в исключительныхслучаях более 4) реакционных компонентов. I. Ugi с соавт. исследовали взаимодействие трех аминокислот с тремя изонитрилами и тремя альдегидами в метаноле (схема 4) и в результате получили библиотеку, теоретически состоящую из 54 соединений (12.5), с учетом стереоизомеров. Масс-спектрометрически в ней было подтверждено наличие только 37 веществ. При более тщательном подборе реагентов на основе этой же реакции синтезированы три дочерние библиотеки по 18 веществ в каждой. Таким образом, все 54 предсказанных вещества были получены, а рассмотренная четырехкомпонентная конденсация получила название реакции Ugi.



Как и one-pot synthesis, метод тандемных реакций открывает возможности для создания больших библиотек. Однако следует отметить, что концентрации веществ в смеси, полученной по реакции Ugi, различны. Многолетняя работа по совершенствованию этого метода позволила авторам подобрать реагенты с одинаковой реакционной способностью и, следовательно, получать продукты с удовлетворительным выходом. В результате была создана библиотека производных пиридиндикарбоновой кислоты (12.6), содержащая 8256 соединений (схема 4).



Учитывая недостатки комбинаторных библиотек, состоящих из смеси веществ (присутствие трудно идентифицируемых примесей, разная концентрация компонентов, сложности в распознавании активных соединений), ряд исследователей развивают методы ускоренного синтеза индивидуальных веществ. При этом также широко применяются многокомпонентные реакции. Например, библиотека из 64 а-ацилоксиамидов (12.7) синтезирована путем комбинации 8 альдегидов, стольких же карбоновых кислот и изонитрилов (схема 5). В каждой параллельной реакции один эквивалент кислоты и изонитрила взаимодействовал с

двумя эквивалентами альдегида при комнатной температуре. Целевые соединения выделяли путем испарения растворителя. Анализ продуктов реакции методом ЯМР 'Н подтвердил, что степень превращения исходного изонитрила — 80%. Образование стереоизомеров привело к необходимости хроматографического разделения продуктов.

Схема 5



Интересное развитие реакции Ugi в приложении к синтезу индивидуальных веществ было предложено R.W. Armstrong и ТА. Keating. С помощью четырехкомпонентной конденсации с участием разных кислот, аминов, альдегидов и одного циклогексенизонитрила исследователи получили циклогексенамиды (12.8). Последние, в свою очередь, стали источником четырех типов структур благодаря участию в целом ряде реакций гидролиза, алкоголиза, (3+2)-циклоприсоединения и т.п. (схема 12.11).

Классические жидкофазные реакции

Наиболее очевидный способ комбинаторного синтеза индивидуальных соединений — это параллельное проведение хорошо известных реакций, например, конденсации Кневенагеля с участием оксазолонов и альдегидов или раскрытия оксазолонового цикла нуклеофилами (схема 6).



Таблиця 1



Реакция Манниха также широко применяется для проведения параллельного синтеза индивидуальных веществ в раствоpax. С ее помощью создана библиотека 9000 аминофенолов исходя из формальдегида, фенолов и вторичных аминов. Каждое вещество было получено в количестве 20 мг, степень чистоты — 80%. Основным требованием к реакциям, отбираемым для проведения параллельного синтеза, является высокий (желательно количественный) выход целевых продуктов. В табл. 12.3 приведен перечень ВВ, которые обеспечивают удовлетворительные выходы продуктов благодаря своей высокой реакционной способности.

Способы очистки реакционных растворов от примесей

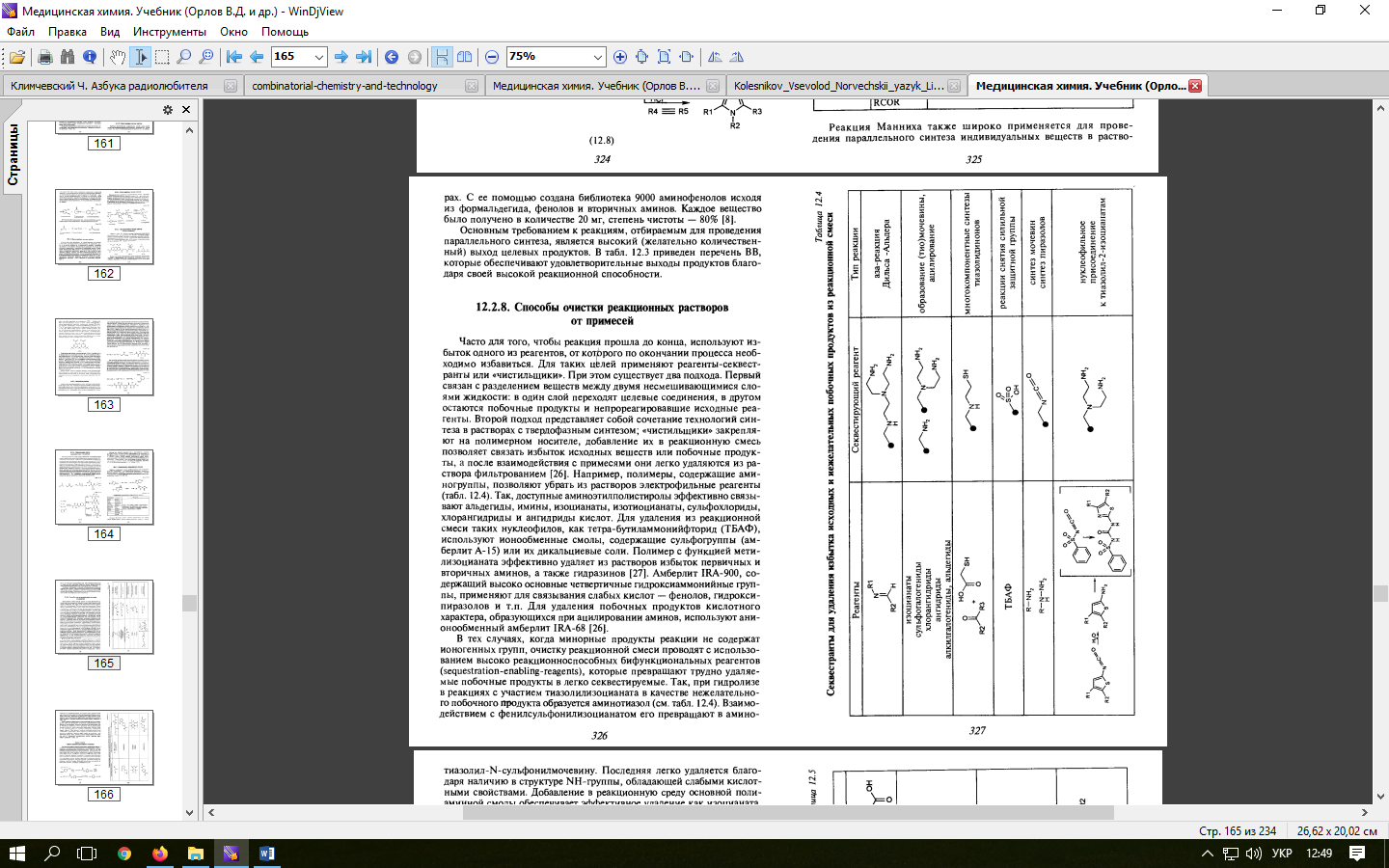
Часто для того, чтобы реакция прошла до конца, используют избыток одного из реагентов, от которого по окончании процесса необходимо избавиться. Для таких целей применяют реагенты-секвестранты или «чистильщики». При этом существует два подхода. Первый связан с разделением веществ между двумя несмешивающимися слоями жидкости: в один слой переходят целевые соединения, в другом остаются побочные продукты и непрореагировавшие исходные реагенты. Второй подход представляет собой сочетание технологий

синтеза в растворах с твердофазным синтезом; «чистильщики» закрепляют на полимерном носителе, добавление их в реакционную смесь позволяет связать избыток исходных веществ или побочные продукты, а после взаимодействия с примесями они легко удаляются из раствора фильтрованием. Например, полимеры, содержащие аминогруппы, позволяют убрать из растворов электрофильные реагенты (табл. 1). Так, доступные аминоэтилполистиролы эффективно связывают альдегиды, имины, изоцианаты, изотиоцианаты, сульфохлориды, хлорангидриды и ангидриды кислот. Для удаления из реакционной смеси таких нуклеофилов, как тетра-бутиламмонийфторид (ТБАФ),

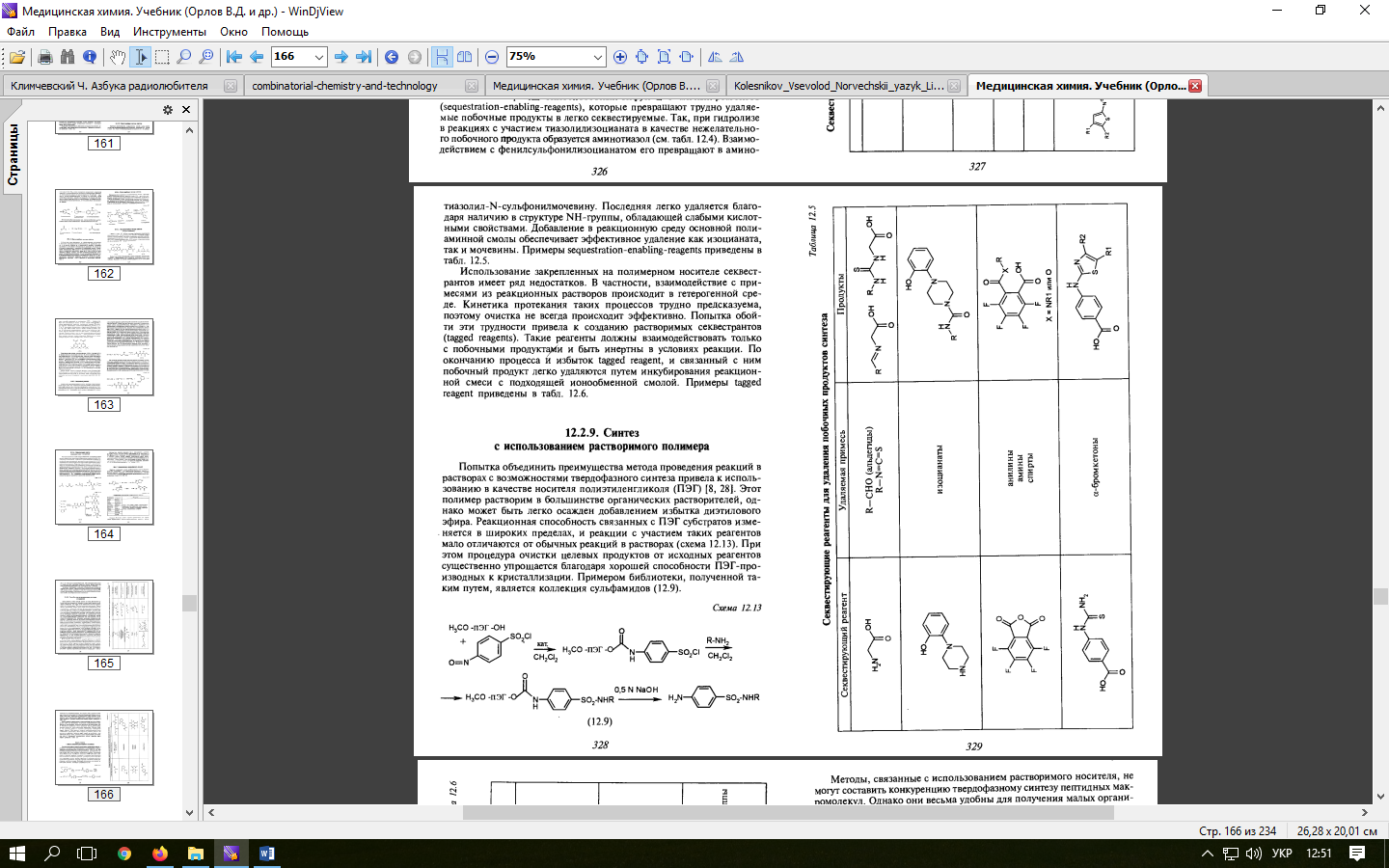
используют ионообменные смолы, содержащие сульфогруппы (амберлит А-15) или их дикальциевые соли. Полимер с функцией мети- лизоцианата эффективно удаляет из растворов избыток первичных и вторичных аминов, а также гидразинов. Амберлит IRA-900, содержащий высоко основные четвертичные гидроксиаммонийные группы, применяют для связывания слабых кислот — фенолов, гидрокси- пиразолов и т.п. Для удаления побочных продуктов кислотного

характера, образующихся при ацилировании аминов, используют ани-онообменный амберлит IRA-68.

В тех случаях, когда минорные продукты реакции не содержат ионогенных групп, очистку реакционной смеси проводят с использованием высоко реакционноспособных бифункциональных реагентов (sequestration-enabling-reagents), которые превращают трудно удаляемые побочные продукты в легко секвестируемые. Так, при гидролизе в реакциях с участием тиазолилизоцианата в качестве нежелательного побочного продукта образуется аминотиазол (см. табл. 2).

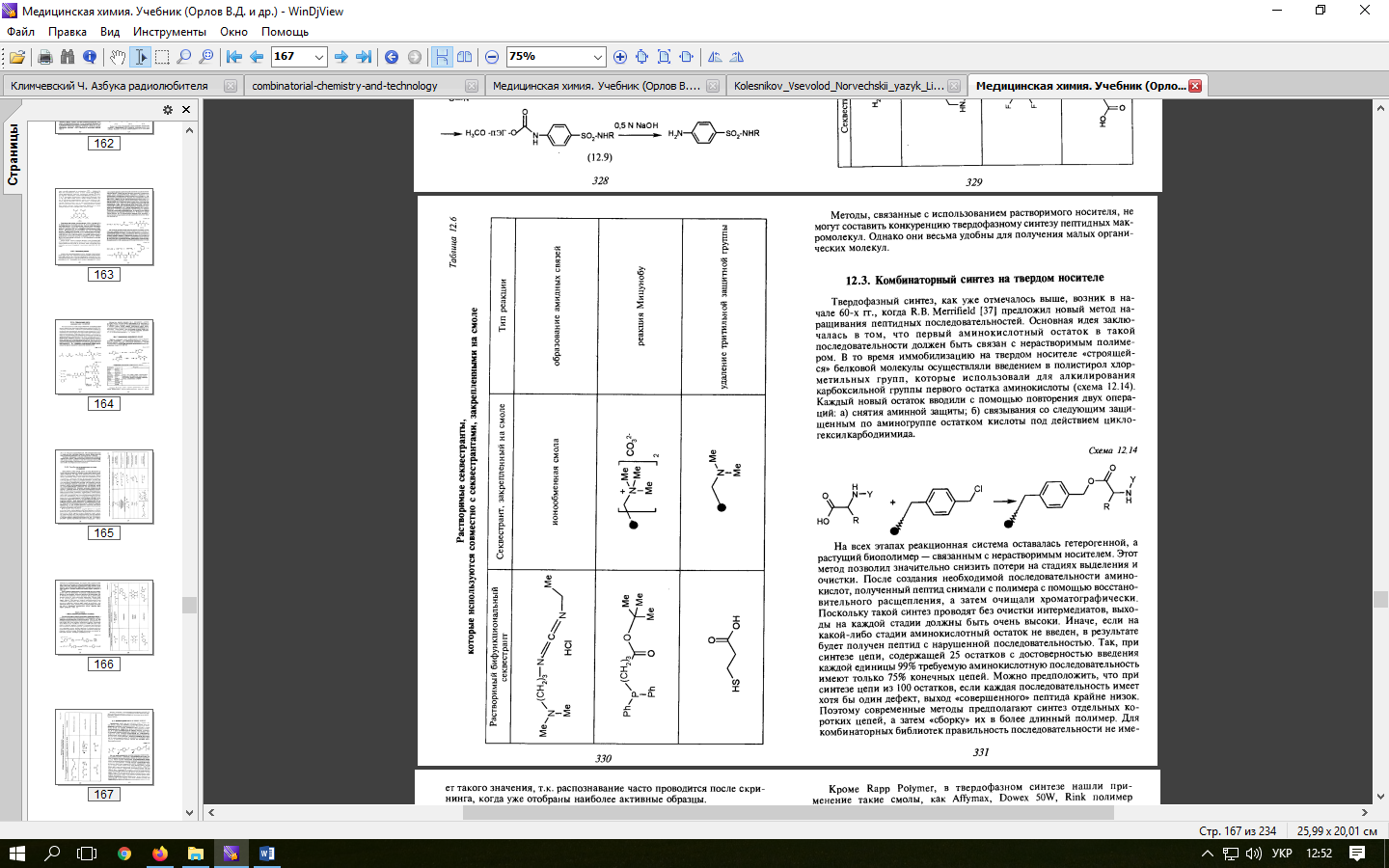


Взаимодействием с фенилсульфонилизоцианатом его превращают в амино-тиазолил-N-сульфонилмочевину. Последняя легко удаляется благодаря наличию в структуре NH-группы, обладающей слабыми кислотными свойствами. Добавление в реакционную среду основной полиаминной смолы обеспечивает эффективное удаление как изоцианата, так и мочевины. Примеры sequestration-enabling-reagents приведены в табл. 3.



Использование закрепленных на полимерном носителе секвестрантов имеет ряд недостатков. В частности, взаимодействие с примесями из реакционных растворов происходит в гетерогенной среде. Кинетика протекания таких процессов трудно предсказуема, поэтому очистка не всегда происходит эффективно. Попытка обойти эти трудности привела к созданию растворимых секвестрантов (tagged reagents). Такие реагенты должны взаимодействовать только

с побочными продуктами и быть инертны в условиях реакции. По окончанию процесса и избыток tagged reagent, и связанный с ним побочный продукт легко удаляются путем инкубирования реакционной смеси с подходящей ионообменной смолой. Примеры tagged reagent приведены в табл. 4.



Попытка объединить преимущества метода проведения реакций в растворах с возможностями твердофазного синтеза привела к использованию в качестве носителя полиэтиленгликоля (ПЭГ). Этот полимер растворим в большинстве органических растворителей, однако может быть легко осажден добавлением избытка диэтилового эфира. Реакционная способность связанных с ПЭГ субстратов изменяется в широких пределах, и реакции с участием таких реагентов мало отличаются от обычных реакций в растворах (схема 7). При этом процедура очистки целевых продуктов от исходных реагентов существенно упрощается благодаря хорошей способности ПЭГ-производных к кристаллизации. Примером библиотеки, полученной таким путем, является коллекция сульфамидов (12.9).

