**Лабораторна робота 6**

**Тема: Применение метода «чайного пакетика»**

Лабораторная работа основана на широко распространенной технологии твердофазного синтеза, так называемом методе «чайного пакетика». В качестве контейнера для смолы используется пакетик из пористой пластиковой пленки, заплавленный по всему периметру

*Последовательность реакций.* В качестве модельной химической реакции была выбрана последовательность, приведенная на схеме. На смолу Ванга иммобилизуют 2-фтор-5-нитробензойную кислоту — соединение, содержащее активированный для нуклеофильного замещения галоген, а также нитрогруппу, которую легко восстановить, и далее проацилировать образующуюся аминную функцию. Теоретически исходная кислота —трехточечный темплат, поскольку третью функцию —карбоксильную — можно также успешно превратить, например, в амидную. В рассматриваемой задаче, однако, используется укороченная последовательность, и целевыми продуктами являются замещенные 2,5-диаминобензойные кислоты (15).



*Требуемые реактивы и оборудование*. Смола Ванга, пленка для пакетиков и инструментарий для их изготовления. Требуется большой объем различных растворителей, серия вторичных алифатических аминов, а также хлорангидриды ароматических (в том числе гетероароматических) карбоновых кислот, SnCl2, пиридин, уксусный ангидрид, трифторуксусная кислота. Работа проводится на шейкере (обычно при комнатной температуре); в качестве резервуаров для пакетиков со смолами используются флаконы с крышками разного размера.

***Хід роботи:***

***Иммобилизация 5-нитро-2-фторбензойной кислоты на смоле Ванга***

Смолу Ванга 7 (50 г, емкость 2,0 ммоль/г) суспендируют в растворе, содержащем 0,2 моль 2-фтор-5-нитробензойной кислоты 6 (37,41 г) и 25 мг 4-диметиламинопиридина в 400 мл абсолютного хлористого метилена (DCM), затем осторожно добавляют 31,5 мл (0,2 моль) диизопропилкарбодиимида. Реакционную смесь встряхивают двое суток при комнатной температуре. Смолу отфильтровывают и промывают растворителями в следующем порядке 2×DCM, DMF, MeOH, 2×DCM, 2×MeOH, 2×DCM, 2×н-гексан и высушивают в вакууме. Смола 8 готова к дальнейшему использованию.

***Замещение фтора на диалкиламиногруппу***

Смолу 8 расфасовывают в пористые пластиковые пакеты, число которых равно числу конечных продуктов. Масса смолы в пакетике 250 мг (емкость из расчета 1,5 ммоль/г). В соответствии с техническим заданием (в котором указано, сколько опытов и с каким амином следует провести) распределяют пакетики по флаконам, число которых соответствует числу взятых аминов. Пакетики маркируются.

В каждый флакон добавляется требуемый амин в растворе тетрагидрофурана из расчета 5 экв. (1,9 ммоль) на одну порцию смолы. Флаконы помещают в шейкер на 18 ч. Пакетики промывают последовательно 2×THF, DMF, 2×MeOH, 2×DCM, 2×н-гексаном. В итоге атом фтора в смоле 8 замещается на соответствующую диалкиламиногруппу с образованием смол 10. На этой стадии используется одна важная операция (т н. capping). Дело в том, что вторичный амин частично разрушает сложноэфирную связь, которой замещенная бензойная кислота крепится к полимеру. В итоге часть гидроксиметильных групп смолы обнажается и может выступать в качестве конкурентного центра на последующей стадии ацилирования. Поскольку для ацилирования на этапе 4 берутся производные ароматических кислот, то вводимые ацильные остатки сохранятся на смоле до последнего этапа, а на стадии расщепления линкера загрязнят конечный продукт. Для этого нужно прикрыть (защитить) гидроксиметильные группы «безобидным» остатком водорастворимой кислоты, например, уксусной. На практике полученные смолы помещают в раствор пиридина, к которому добавляют уксусный ангидрид.

Количество реагентов рассчитывают, исходя из соотношения 5 экв. (1,9 ммоль, 0,204 мл) пиридина в абс. DCM на один пакетик с последующим добавлением 5 экв. (1,9 ммоль) уксусного ангидрида. Флаконы помещают в шейкер и встряхивают 18 ч при комнатной температуре. Смолы промывают последовательно 2×THF, DMF, 2×MeOH, 2×DCM, затем дважды н-гексаном, высушивают в вакууме и получают продукты 10.

***Восстановление нитрогруппы***

Поскольку реакция одна и та же для всех смол 10, то помеченные пакетики помещают в единый реакционный сосуд. К смолам 10 добавляют 2 М раствор SnCl2×2H2O в DMF (из расчета 50 мл раствора на 1 пакетик) и встряхивают при комнатной температуре 48 ч. Пакетики промывают последовательно 2×DMF, 2×DMF/H2O (1:1 по объему), 2×H2O, 2×DMF, 2×MeOH, 2×DCM, 2×MeOH, 2×DCM, дважды н-гексаном, высушивают в вакууме и получают смолы 11 со свободной аминогруппой.

***Ацилирование аминогруппы (получение диацилпроизводного)***

Операцию проводят в два этапа. Чтобы предотвратить неполное протекание реакции, подбирают такие условия, в которых идет двойное ацилирование аминогруппы анилинового фрагмента. На следующей стадии следует мягкое удаление одной из ацильных групп, не затрагивающее вторую. В соответствии с техническим заданием (в котором указано, сколько опытов и с каким ацилирующим агентом следует провести) вновь распределяют пакетики со смолами 6 по флаконам, число которых соответствует числу ацилхлоридов. Пакетики вновь маркируются. В каждый флакон добавляется 5 экв. (1,9 ммоль) пиридина в абс. DCM и требуемый ацилхлорид 7 из расчета 5 экв. (1,9 ммоль) на одну порцию смолы. Флаконы помещают в шейкер и встряхивают при комнатной температуре 6—18 ч. Пакетики промывают последовательно 2×DCM, 2×DMF, 2×MeOH, 2×DCM, 2×MeOH, 2×DCM, дважды н-гексаном и высушивают. Образуются диацилпроизводные 13.

*Удаление одной из ацильных групп*

Пакетики со смолами 13 помещают в 25% раствор водного аммиака в DMF и встряхивают на шейкере при комнатной температуре в течение 18 ч. Промывают 2×DMF, 2×MeOH, 2×DCM, 2×MeOH, 2×DCM, дважды н-гексаном. Получают моноацильные производные 14.

***Снятие конечного продукта с подложки***

Каждый пакетик помещают в индивидуальный флакон и обрабатывают 10%TFA/DCM, выдерживая при комнатной температуре 2 ч. Раствор декантируют, растворитель упаривают при пониженном давлении и получают конечные продукты 15. Выход и чистота получаемых продуктов. При использовании навески исходной смолы в 100 мг масса выделяемого продукта в среднем составляла 150 мг. Анализ конечных образцов 15 свидетельствовал об их чистоте > 90%.