

## ХРОНИКА

## ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И КОМБИНАТОРНАЯ ХИМИЯ

За последние 5 лет словосочетание «комбинаторная химия» прочно вошло в лексикон большинства зарубежных фармацевтических компаний. Проблематика комбинаторной химии весьма обширна и включает в себя прежде всего разработку в короткий срок экономичных технологий синтеза большого числа химических соединений (комбинаторных библиотек) с целью поиска в полученном массиве веществ с полезными свойствами (например, биологической активностью). Экономичность и скорость синтеза достигаются разнообразными путями. В первую очередь это проведение реакций на модифицированной полимерной подложке (сложная молекула, например полизамещенный гетероцикл, «выращивается» последовательностью реакций на поверхности полимера, а затем «отрезается» на заключительном этапе). Такая методология позволяет резко упростить синтез, сводя его в буквальном смысле к принципу «чайного пакетика» (пакет, содержащего гранулы модифицированного полимера, последовательно помещается в стаканчики с реагентами). Другая особенность технологий комбинаторного синтеза — модификация привычного химического лабораторного оборудования с целью экономии времени при проведении стандартных процедур («пробирки-фильтры» с пористым дном, где жидкость удерживается над фильтром давлением газа, отказ от обратных холодильников за счет кипячения в сверхпрочных герметично завинчивающихся капсулах и т. д.). Наконец, все более широко начинают использоваться программируемые промышленные роботы, выполняющие последовательность рутинных процедур по выделению и очистке веществ.

С точки зрения органического синтеза комбинаторная химия представляет собой набор рациональных технологий, а не какую-то новую научную дисциплину. Вместе с тем центральной фундаментальной проблемой комбинаторной химии является тщательный подбор исходных субстратов и химических реакций, которые могли бы служить основой для создания комбинаторных библиотек. В 1996—1997 гг. крупнейшие обзорные журналы [1, 2] посвятили отдельные выпуски комбинаторной химии, с 1998 г. издаются специализированные журналы *Combinatorial Chemistry* (Wiley) и *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening* (Bentham Sci. Publ.); с января 1999 г. Американское химическое общество начало издавать *Journal of Combinatorial Chemistry*. Уже появились учебники [3—6] и лекционные курсы по комбинаторной химии, большое число ресурсов сосредоточено в Интернете [7—9]; практически каждый месяц в мире проводятся конференции, затрагивающие проблемы комбинаторной химии.

С 4 по 7 марта 1999 г. в подмосковном пансионате Звенигородский впервые состоялась русскоязычная конференция «Органический синтез и комбинаторная химия». Организаторами конференции выступили Химический факультет МГУ и российско-американская компания ChemBridge. Конференция собрала более 150 участников из России, Украины, Белоруссии, Армении, Латвии. На конференции было представлено более 20 устных докладов и около 100 стендовых.

По общему мнению участников конференции, реальная комбинаторная химия на отечественной почве делает лишь первые шаги, поэтому более корректным названием для конференции явилось бы «Органический синтез на пути к комбинаторной химии». Причина этого вполне очевидна — отсутствие на постсоветском пространстве серьезных фармацевтических фирм, способных к проведению массивных биологических испытаний и заинтересованных в разработке принципов создания новых комбинаторных библиотек. Экологическую нишу частично заполняют индивидуальные контакты ученых с зарубежными фармацевтическими фирмами и активно работающая с химиками (в основном российскими и украинскими) компания ChemBridge, заинтересованная именно в создании обширных библиотек органических соединений.

В этой связи главной темой конференции явилось обсуждение приемлемости использования тех или иных классов химических соединений, реагентов и реакций для нужд комбинаторной химии. В докладах представителей компании ChemBridge прозвучали общие требования, предъявляемые к созданию комбинаторных библиотек (Н. В. Муренец), и отразились первые шаги компании по изучению простой одностадийной реакции — восстановительного аминирования карбонильных соединений в условиях параллельного синтеза (Н. А. Кузнецова).

По мнению докладчиков, определенные классы алифатических соединений имеют серьезный потенциал для создания новых комбинаторных библиотек, в частности халькогенамиды циануксусной кислоты и гетероаналоги ацеталей  $\alpha$ -кетона (В. П. Литвинов, В. А. Дорохов, ИОХ), кетоны и непредельные соединения, содержащие трифторалкильные группы (В. Л. Филякова, ИОХ УрО РАН, Екатеринбург; В. Г. Ненайденко, МГУ), аминокетоны (Г. А. Геворгян, ИТОХ, Ереван); отмечена перспектива использования диметилсульфоксида в качестве реагента для модификации различных классов соединений (В. Д. Филимонов, ТПУ, Томск). Большой синтетический потенциал заложен в химии алициклических соединений, например галогенциклопропанов (И. Г. Болесов, МГУ) и ароматических веществ, таких, как тринитротолуол, требующих разработки новых конверсионных технологий (С. А. Шевелев, ИОХ). В ряде докладов обсуждались вопросы синтеза модифицированных антибиотиков (А. Ю. Павлов, НИИ Антибиотиков), биологически активных триперпеноидов (О. Б. Флехтер, ИОХ, Уфа) и ингибиторов селективов (Н. В. Бовин, ИБОХ).

В докладе В. В. Поройкова (ИБМХ) была рассмотрена возможность компьютерного прогнозирования биологической активности соединений, синтезированных вручную и методами комбинаторной химии. Доклад В. М. Хуторецкого (ИОХ) был посвящен машинному поиску информации по органическому синтезу и комбинаторной химии.

Большое число докладов затрагивало проблемы циклизаций и трансформаций гетероциклических соединений; обзорный доклад по теоретическому прогнозированию таких реакций сделал автор настоящей заметки (МГУ). Важное место в докладах занимали насыщенные гетероциклы — хиральные пиперидины (Г. В. Гришина, МГУ), глицидолы (А. А. Бредихин, ИОФХ, Казань). В докладах М. А. Юровской (МГУ) и В. Г. Граница (НИОПИК) рассматривались новые подходы к синтезу функционализированных индолов путем новых циклизаций и рециклизаций, а в докладе М. Н. Преображенской (НИИ Антибиотиков) исследовалось важное производное индола — аскорбиген. Обсуждались вопросы функционализации других гетероциклических систем, в частности полихлорпиперидинов (К. И. Кобраков, МГТА), фурандионов (А. Н. Масливец, Гос. университет, Пермь).

На стендовой секции, как и в устных докладах, в основном были представлены отдельные типы реагентов и реакций, имеющие перспективы

использования в комбинаторной химии. Приз, учрежденный компанией ChemBridge за лучший стендовый доклад — комплект химической посуды — достался студентам МГУ (К. Пасичниченко, А. Буш). Следует отметить большое число грантов и скидок, предоставленных участникам организаторами конференции. Культурная программа включала незабываемый концерт Сергея Никитина.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Acc. Chem. Res. — 1996. — Vol. 29. — N 3.
2. Chem. Rev. — 1997. — Vol. 3—4.
3. A Practical Guide to Combinatorial Chemistry / Eds. A. W. Czarnik, S H. DeWitt. — Oxford Univ. Press, 1997. — 360 p.
4. Bunin B. A. The Combinatorial Index. — Acad. Press, 1998. — 322 p.
5. Combinatorial Chemistry Synthesis and Applications / Eds. S. R. Wilson, A. W. Czarnik. — J. Wiley, 1997. — 286 p.
6. Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery / Eds. E. M. Gordon, J. F. Kerwin. — J. Wiley, 1998. — 400 p.
7. Molecular Diversity Homepage. — <http://www.5z.com/divinfo/>
8. NetSci's Science Center: Combinatorial Chemistry. — <http://www.netsci.org/Science/Com-bichem/>
9. Inofficial Combinatorial Chemistry Homepage. — <http://www.combinatorial.com>

**Е. В. Бабаев**

*Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова,  
Москва 119899, Россия  
e-mail: babaev@org.chem.msu.su*

*Поступило в редакцию 15.03.99*