

УДК 378.147:547

## Комбинаторная химия в высшей школе: десятилетний опыт научных, учебных и организационных проектов

Е.В. Бабаев

ЕВГЕНИЙ ВЕНИАМИНОВИЧ БАБАЕВ — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории органического синтеза Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: методология химии и органического синтеза.

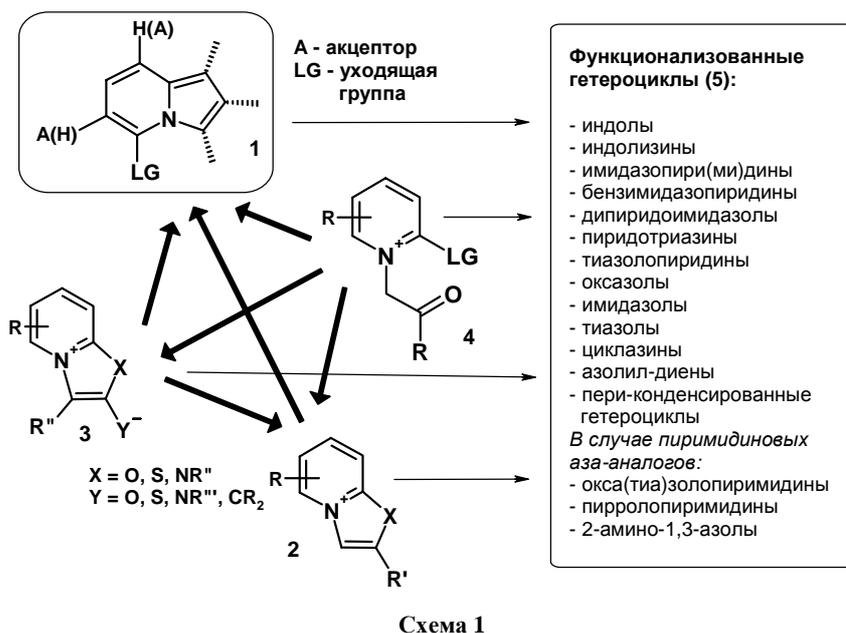
119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, Химический факультет МГУ, тел. (495)939-30-20, E-mail babaev@org.chem.msu.ru

Процесс становления комбинаторной химии в России напрямую связан с проблемой выживания отечественной науки (развитие материальной базы, сохранение кадрового потенциала), с адаптацией фундаментальной науки к практике, с поисками оптимального взаимодействия между исследователем и потребителем конечного продукта. В области комбинаторной химии в России пока не выработано способа гармоничного сочетания вузовской науки с потребностями заказчика (государственного или частного), подобно тому, как это реализуется в университетах за рубежом. Именно поэтому предлагаемые наработки в этой области могут иметь не только исторический интерес, но и перспективы дальнейшего развития. Цель данной статьи — краткий обзор исследовательских, прикладных и учебно-организационных проектов последнего десятилетия, связанных с комбинаторной химией и реализованных нашей исследовательской группой на Химическом факультете МГУ. В первой части мы рассмотрим опыт воплощения довольно абстрактных синтетических идей в практические проекты, а во второй — подходы к преподаванию и пропаганде комбинаторной химии в России.

### Некоторые прикладные аспекты фундаментальной химии гетероциклов

В течение длительного времени мы проводили научные исследования в области химии мостиковых азолоазинов **1—3** (схема 1). Родоначальником этого семейства является ядро индолизина **1**, которое можно рассматривать как суперпозицию пиррола и пиридина — двух

главных архетипов всей химии гетероциклов. Индолизины изомерны и изоструктурны индолам (некоторые индолизины можно даже перегруппировать в индолы), что и обусловило наш интерес к этому подклассу. При разработке путей синтеза функционализированных индолизинов мы обнаружили ряд новых и весьма необычных (в структурном отношении) типов циклизаций и перегруппировок, где предшественниками класса **1** служили катионоидные **2** или мезоионные **3** азолопиридины, а также соли пиридиния **4**. Многолетняя программа наших исследований [1] включала изучение путей синтеза соединений классов **1—4**, изучение их генетической взаимосвязи, а также их использования как предшественников иных гетероциклических систем **5** [2—5]. В ходе этих исследований были получены сотни новых веществ из ранее неизвестных подклассов замещенных гетероциклов.



Очевидно, что к прямым задачам комбинаторной химии такие исследования имеют весьма опосредованное отношение. В лучшем случае принципиально новые классы веществ могли бы пополнить чьи-то обширные комбинаторные коллекции «исторических библиотек», где новизна структурного типа повышала бы разнообразие структурных мотивов. (В этом случае новое вещество когда-нибудь возможно будет востребовано в рамках узкого проекта — для тестов на конкретной биологической мишени.) В итоге сама новизна структурного типа практически обесценивается. Было бы лучше, если бы структуры нового подкласса напоминали по строению уже известные лекарства. Тогда примерно понятно, с какого вида активности стоит начать проверку. А что же делать с абсолютно новыми веществами, не похожими на остальные?

Одним из немногих подходов, дающих хотя бы примерный ответ на этот вопрос, является отечественная программа PASS [6, 7, 8]. Пользователь вводит структурную формулу (стандартный mol/sdf-файл [9]) одного или множества веществ, а программа прогнозирует возможные типы их биологической активности. Случилось так, что однажды разработчики программы PASS не смогли выехать на одну из конференций и уполномочили автора сделать вместо них доклад об их программе [10]. В итоге нам пришлось подробно ознакомиться с ее алгоритмом, который в общих чертах устроен следующим образом.

В программе PASS структуры тысяч заведомых лекарств уже разбиты на мелкие фрагменты; каждому «осколку» приписана та же активность, что и у целой молекулы. Если тот же самый фрагмент встречается и в другом лекарстве (пусть с иной структурой, но тем же типом биологического действия), весовой коэффициент биоактивности фрагмента возрастает. Если теперь подобные фрагменты встретятся в неизвестной структуре, то и для нее программа подсчитает условную вероятность проявления того или иного вида активности. В наших исследованиях нам неоднократно удалось подтвердить прогнозы программы PASS с помощью направленного биологического тестирования новых семейств веществ. Ниже рассмотрены некоторые примеры для конкретных классов соединений.

### Синтез антимикробных 1-амино-4-(1,3-азолил-2)бутадиенов-1,3

Почти 10 лет назад мы обнаружили, что соли азолопиридиния **2** под действием аминов раскрывают пиридиновый цикл, образуя замещенные диены **6** (схема 2А) [11, 12]. Семейство **6** представлялось явно перспективным для синтеза комбинаторных библиотек: природу

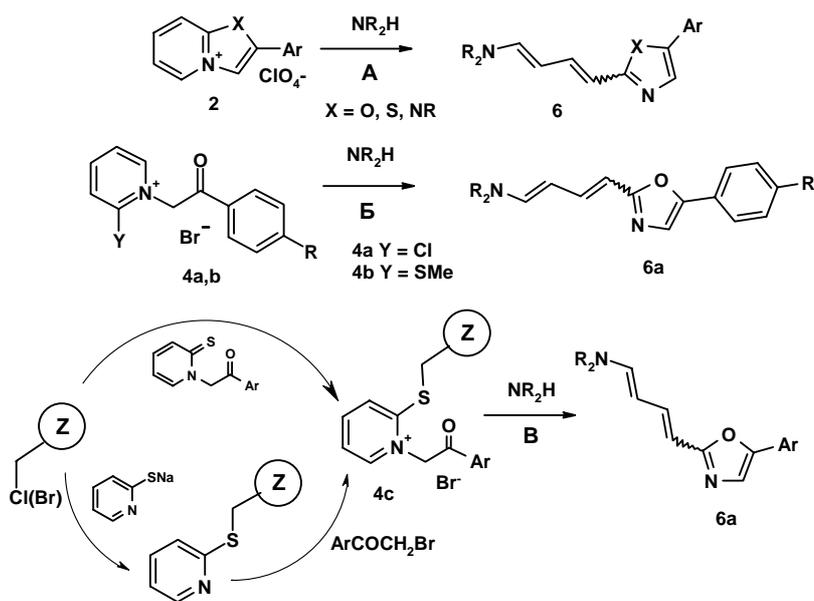


Схема 2

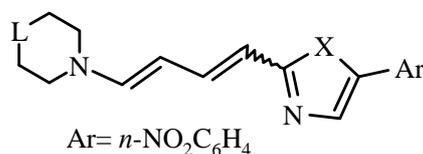
заместителей (амин, арил и азол) и стереохимию диеновой цепи было нетрудно варьировать, а предшественниками солей **2** были легко доступные соединения **4а**.

Между тем, возможный тип биологической активности таких диенов был совершенно не очевиден, и мы оценили его с помощью программы PASS. Наиболее высокой была вероятность противомикробной активности, причем прогноз был однотипен для всего класса азолов **6**. Наши эксперименты с грамположительными (*St. Aureus*) и грамотрицательными (*E. Coli*) микроорганизмами показали [10, 12], что в отношении обоих типов бактерий все соединения действительно проявляют антибактериальную активность (табл. 1).

Позднее мы обнаружили, что те же самые антимикробные диены подкласса **6а** образуются с высокими выходами более коротким путем — из солей 2-галоген-

Таблица 1

### Антибактериальная активность соединений 6



Номер соединения	Заместители		Минимальная бактериостатическая концентрация (мкг/мл)	
	X	L	<i>St. aureus</i> 6838 ATCC	<i>E. coli</i> 25922 ATCC
6.1	O	CH <sub>2</sub>	100	200
6.2	O	O	200	200
6.3	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	200	200
6.4	NMe	CH <sub>2</sub>	200	>200
6.5	S	CH <sub>2</sub>	200	>200

пиридиния **4a** в результате весьма необычного превращения (схема 2Б, Y=Cl) [13–15]. Механизм этой элегантной *one-pot* («в одном горшке») трансформации пиридинов в оксазолы, по-видимому, тандемный (замыкание оксазола + разрушение пиридина), а высокие выходы позволяют легко получить обширную серию оксазолов **6a**. Оказалось, что от солей **4a** можно перейти к их аналогам **4b**, где вместо хлора уходящей группой Y на схеме 2Б является MeS [16].

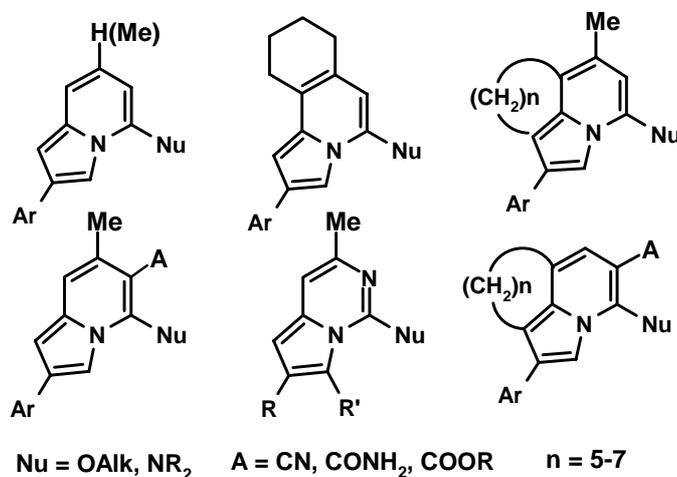
Такая замена функции Y позволила нам осуществить твердофазную модификацию этой реакции (схема 2В). Как видно, требуемая соль пиридиния через атом серы «выращивается» на твердофазной подложке Z. В качестве твердой фазы Z нами опробована смола Меррифильда и модифицированный бромалкильным остатком силикагель. На заключительной стадии серосодержащий линкер бесследно исчезает из конечной структуры (оставаясь на твердой фазе при действии амина), и в раствор переходит чистый оксазол **6a** [17, 18]. Используемый нами подход наглядно показывает логику ответа на вопрос, что делать с новыми классами веществ: во-первых, пытаться прогнозировать и находить их полезные свойства (табл. 1), во-вторых, делать путь синтеза библиотеки экономичным за счет новых жидкофазных реакций (схема 2Б) и еще более эффективной твердофазной методологии (схема 2В).

### Синтез 5-аминоиндолизинов с адренергической активностью

Изучая реакции с аминами для случая гомологов оксазолопиридиния **2a**, мы неожиданно обнаружили, что вместо диенов (гомологов структур **6a**) образуются 5-аминоиндолизины **1a** (схема 3) [11, 17].

Возможные интермедиаты этого крайне редкого примера превращения оксазольного цикла в пиррольный представлены в нижней части схемы 3. Как мы показали [4, 5, 11, 19–26], эта новая реакция носит общий характер; к пиридиновому фрагменту можно присоединять алициклы, вводить в него электроноакцепторные группы, заменять шестичленный фрагмент на пиримидин, а вторичные амины — на алколяты. Примеры структурных классов получаемых продуктов приведены ниже, а в качестве исходных веществ для

получения солей **2a** (и их аналогов) используются легко доступные 2-пиридоны или пиримидоны.



До начала наших работ индолизины с донорными заместителями не были известны. Как и в предыдущем примере с диенами, тип биологической активности полученных веществ был не очевиден (хотя по своей структуре соединения **1** напоминали изоструктурные им психотропные индолы псилоцинового ряда). По данным программы PASS для индолизинов **1a** прогнозировалась высокая вероятность связывания с b2-адренорецепторами. На основе этого прогноза мы отобрали наиболее перспективные структуры 5-аминоиндолизинов и протестировали их способность взаимодействовать с рецепторами мембран синапсом мозга крыс [10, 18, 23], сравнивая их способность вытеснять меченые тритием контрольные вещества (табл. 2).

Из полученных результатов можно сделать вывод о перспективности дальнейшего изучения соединения **1.3** с целью выявления его адренергической активности. В настоящее время антагонисты различных подтипов бета-адренорецепторов (практолол, атенолол, метапролол, сальбутамол, сотеренол) широко применяются в клинической практике для лечения ряда заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а поиск

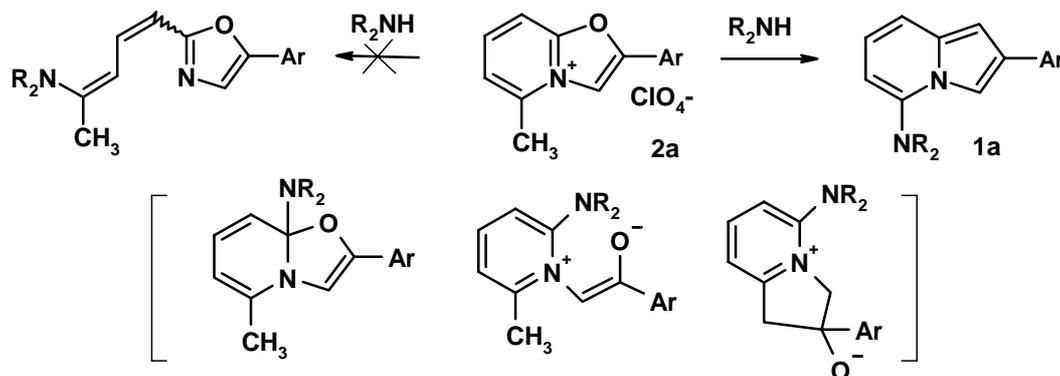
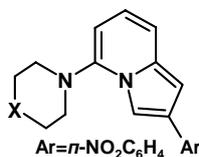


Схема 3

Таблица 2

Исследование биологической активности индолизинов **1a**

№	Заместитель X	Концентрация, мкмоль	Связывание с рецепторами, % к контролю		
			D2-дофаминовые <sup>3</sup> H-спирерон*	M-мускариновые <sup>3</sup> H-QNB*	b2-адренорецепторы <sup>3</sup> H-пропранолол*
1.1	O	100	71,4	152,2	97,0
		10	80,2	96,6	89,7
1.2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	100	40,7	106,7	84,8
		10	95,6	84,0	75,8
1.3	H, H	100	100,0	130,9	37,3
		10	95,6	100,4	47,5

\*Контроль (100%)

новых биологически активных соединений по-прежнему остается актуальной фармакологической проблемой.

Синтез комбинаторных библиотек на основе индолизинов **1a** получил неожиданное продолжение. В 2006 г. появилось подробное исследование [27] обнаруженной нами рециклизации солей **2a** в аминокиндолизины, предпринятое химиками фармацевтической компании Boehringer Ingelheim. По схеме 3 была получена обширная библиотека таких индолизинов и исследована их биологическая активность. В этой работе была оптимизирована техника синтеза (использована СВЧ печь) и отмечена нестабильность индолизинов с арильным остатком, отличным от *n*-нитрофенильной группы. Последней проблеме на одной из европейских конференций был даже посвящен доклад [28] методической направленности (структуры не только должны быть «красивы», главное для комбинаторной химии — стабильность продуктов). После того, как мы обратили внимание немецких исследователей на иной способ стабилизации веществ [26, 29, 30] за счет введения акцепторного остатка А (схема 4), между группами установился тесный рабочий контакт.

#### Синтез анксиолитиков имидазольного ряда

В исследованиях международного консорциума ученых в рамках проекта INTAS (№00-0711) в 2002—2003 гг. с помощью программы PASS проводился прогноз биологической активности химических веществ. Биологи из московского НИИ фармакологии проводили испытания потенциальных анксиолитиков, синтезированных химиками

России, Молдовы, Бельгии, Греции и Португалии. Синтетикам разрешалось провести компьютерную генерацию любых комбинаторных библиотек, которые они способны синтезировать. С помощью программы PASS из 5500 виртуальных структур был отобран десяток наиболее перспективных соединений, которые были сначала получены в лабораториях, а затем протестированы на лабораторных животных. В тесте мышь получала слабый удар током при попытке утолить жажду; при введении потенциального лекарства этот страх ослабевал, и число ударов приходилось увеличивать.

В качестве перспективного класса мы выбрали конденсированные имидазолы **7**. Синтез их комбинаторной библиотеки был осуществлен в рамках учебной задачи [31]. Как видно из данных табл. 3 и рис. 1, отобранные программой вещества не только обладали предсказанной активностью, но даже превосходили стандартный анксиолитик медазепам. Отметим, что московская груп-

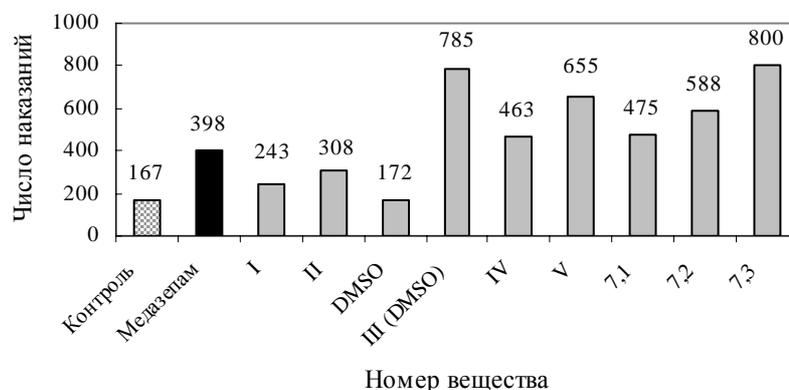


Рис. 1. Анксиолитическая активность конденсированных имидазолов

Прогноз структур новых анксиолитиков и экспериментальное подтверждение биологической активности

Соединение	Структура	Предсказание*			Доза, мг/кг	Измеряемый параметр**
		Pa	Pi	Активность		
Контроль					0	167 ± 32
Medazepam		0,891 0,783 0,734	0,006 0,002 0,005	Anxiolytic Benzodiazepine 1 agonist GABA receptor agonist	10,0	398 ± 52
7.1		0,694 0,688 0,354	0,010 0,005 0,007	Anxiolytic GABA A agonist Benzodiazepine agonist	10,0	475 ± 59
7.2		0,579 0,641 0,515 0,469 0,425	0,023 0,001 0,009 0,010 0,007	Anxiolytic Benzodiazepine omega agonist GABA A agonist 5 HT 2C agonist 5 HT 3 agonist	10,0	588 ± 66
7.3		0,655 0,670 0,424 0,415 0,368	0,014 0,001 0,018 0,007 0,045	Anxiolytic Benzodiazepine omega agonist GABA A receptor agonist 5 HT 3 agonist 5 HT 2C agonist	10,0	800 ± 128

\*Приведен результат программы PASS в виде вероятностей Pa (быть активным) и Pi (быть неактивным).

\*\*Число попыток утолить жажду, несмотря на сопутствующий этому электрошок.

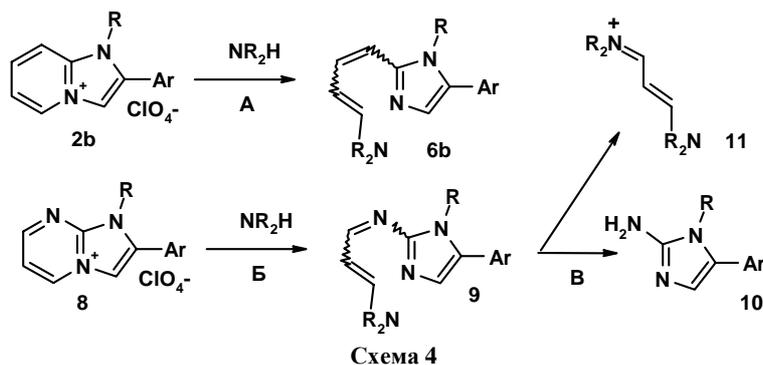
па получила более активные вещества, чем зарубежные партнеры (рис. 1), что отражено в нашей совместной публикации [32]. Столь же высокой активностью обладали некоторые представители ранее неизвестного ряда аминимидазолов, о которых следует сказать особо.

### Биологически активные 2-аминоимидазолы

Вскоре после публикации результатов по синтезу азолидиенов **6** из солей азолопиридина **2** (схема 2А) [12] нас заинтересовала перспектива обобщения этого типа превращения на другие конденсированные гетероциклы. Понятно, что если заменить пиридиновый фрагмент системы **2b** на пиримидиновый азааналог **8** (ср. реакции А и Б на схеме 4), то при

раскрытии шестичленного цикла вместо диена **6b** мог бы получиться азадиен **9**.

Правомерно ожидать, что азадиен **9** (основание Шиффа) может расщепить связь C=N, приводя к имида-



золу **10** и осколочному фрагменту **11**. Несмотря на простой тип структуры, 2-аминоимидазолы **10** почти не были известны в литературе. Примерно такой была наша логика в заявке на грант 1999 г., где новая реакция была предсказана фактически «на кончике пера». Однако лишь через два года нам удалось методом проб и ошибок подобрать оптимальную стратегию для синтеза имидазолов **10** из пиримидинов **11** через конденсированные соли **8** (схема 5).

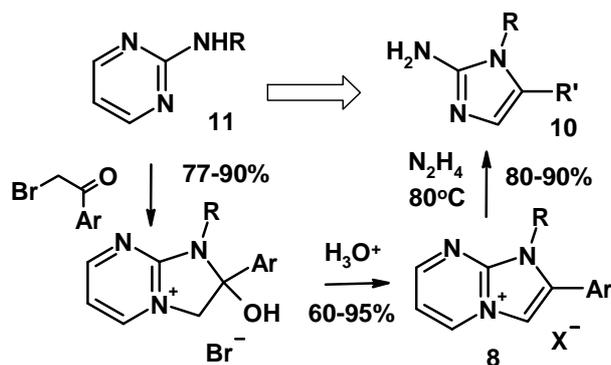


Схема 5

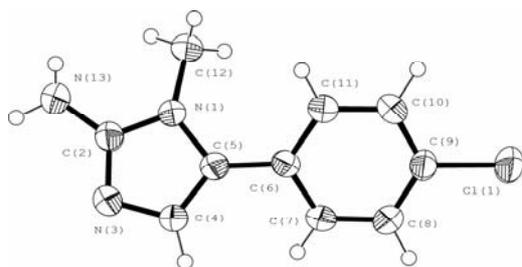


Рис. 2. Структура одного из первых аминоимидазолов по данным PCA [33]

Иные стратегии (например, синтез солей **8** алкилированием) не приводили к успеху, а для расщепления пиримидинового цикла оптимальным агентом оказался гидразин. На рис. 2 приведены данные PCA для структуры одного из первых аминоимидазолов (из дипломной работы Е. Белых 2001 г.) [33].

Долгое время мы не разглашали информацию об открытой реакции, дожидаясь результатов биологических тестов (в рамках INTAS проекта) и намереваясь запатентовать схему синтеза и активность полученной библиотеки. К сожалению, наша схема была присвоена и обнародована третьими лицами, и наши ранее неизвестные вещества попали в коллекции коммерческих образцов. В этой связи наш проект стал публичным, а новая патентоспособная методология — предметом открытых публикаций [33—35], докладов [36—39] и диссертаций [24, 40]. Пожалуй, самой значимой областью применимости нашей реакции, как мы показали недавно [41, 42], оказалась возможность осуществить кратчайший полный синтез природных алкалоидов мор-

ских губок с мотивом 2-аминоимидазолов в своей структуре и обладающих противовоспалительной активностью. Наша методология состоит всего из двух-трех этапов, тогда как ранее полный синтез таких природных веществ проводился в 8—12 (!) стадий.

Обнаруженная реакция послужила основой весьма интересного комбинаторного проекта. По прогнозу программы PASS имидазолы **10** могли бы обладать антипротозойной активностью и быть эффективны против тропической лихорадки — лейшманиоза, тяжелейшего заболевания в странах третьего мира. Поиск биологических лабораторий, исследующих тропические болезни, привел нас к плодотворному контакту с университетом г. Карачи (Пакистан). Первые же результаты показали (табл. 4), что анти-лейшманиозная активность наших имидазолов сопоставима со стандартным препаратом — амфотерицином (недостатком последнего является высокая токсичность). В поисках источника для дальнейшего финансирования этого проекта, мы подали совместную российско-пакистанскую заявку во Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ). Хотя ВОЗ поддерживает проекты ранних этапов поиска лекарств против тропических болезней, заявителям было рекомендовано накопить и расширить данные по биологическим и ADME-свойствам полученных веществ. В итоге у всего проекта появилась отчетливая цель и вполне очевидные способы ее достижения.

Таблица 4

Данные по активности имидазолов **10** против паразита *Leishmania major*\*

Вещество	IC50 (мг/мл)
Amphotericin B	0,19
10.1 — 10.3	0,78
10.4	3,13
10.5, 10.6	6,25
10.7 — 10.9	12,5
10.10 — 10.18	>25 — >100

\*Данные любезно предоставлены проф. K.Khan, HEJ Research Institute, Karachi

Заметим, что получение библиотек имидазолов по схеме 5 не вызывает затруднений, в результате реакции трижды образуются легко очищаемые осадки. В этой связи реакция была адаптирована для аппарата SynCore в качестве учебной задачи для спецпрактикума МГУ по комбинаторной химии [31, 43—45]. При участии студентов и преподавателей спецпрактикума была получена обширная библиотека имидазолов **10**. В рамках совместного образовательного проекта с Институтом химического разнообразия (г. Химки) был осуществлен демонстрационный роботизированный скрининг серии имидазолов **10** и измерен ряд важных первичных свойств, ключевых для потенциальных лекарственных веществ (цитотоксичность, проникающую способность

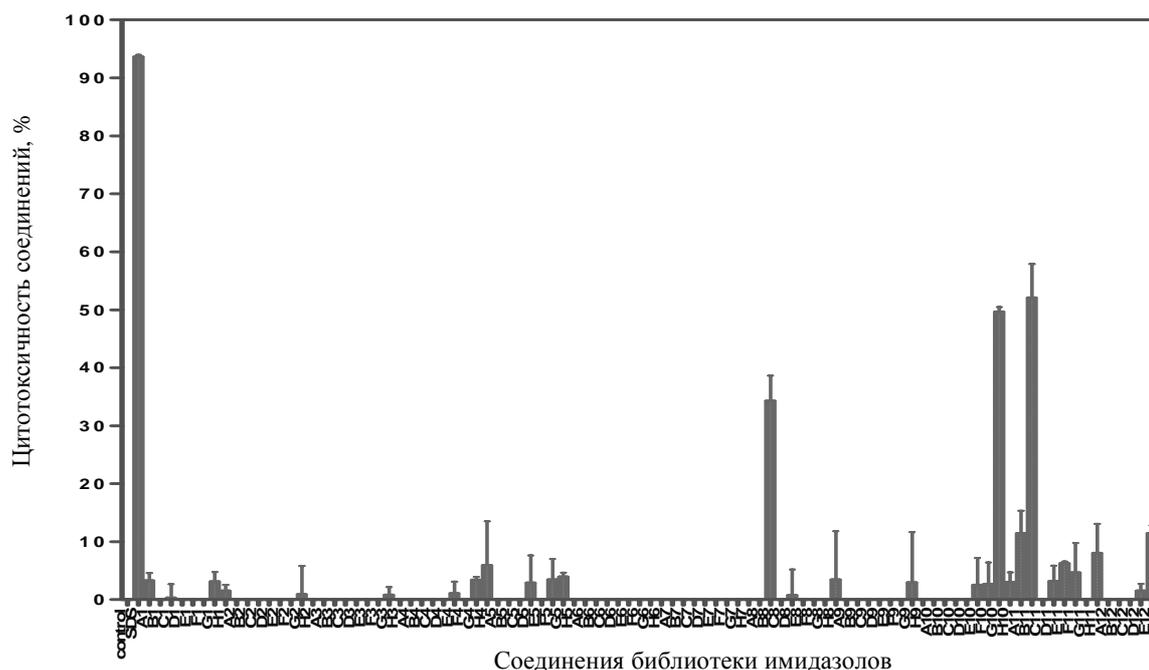


Рис. 3. Цитотоксичность библиотеки имидазолов 10 на культуре клеток НЕК 293.

Данные любезно предоставлены ИИХР, г. Химки

через мембраны, растворимость и т.д.). Как видно из примера на рис. 3, общая токсичность веществ невысока.

На следующем этапе Химическому факультету МГУ удалось заключить соглашение сначала с небольшой биотехнологической компанией Pacific Pharma Technologies Inc., а затем с более крупной венчурной фирмой Upstream Bioscience Inc. по синтезу больших библиотек имидазолов 10 и их обширному скринингу. Сначала нашим соотечественником проф. А. Черкасовым в специализированных лабораториях Канады были проведены эксперименты *in vitro* (рис. 4), а затем африканским медиком проф. Дж. Олобо из университета Кампала (Уганда) начаты опыты *in vivo* в «полевых» условиях. Хотя мировой финансовый кризис сделал проблематичным заверше-

ние запланированных экспериментов в 2010 г., полученные результаты вселяют осторожный оптимизм [46].

#### Другие примеры практического применения новых реакций

В четырех примерах, рассмотренных выше, нам удалось адаптировать чисто академический подход (дизайн ранее неизвестных реакций и новых семейств веществ) к прикладным задачам дизайна полезных свойств. Свою эвристическую роль при этом сыграла программа PASS. Кратко упомянем еще три примера из нашей практики, когда структурная новизна классов веществ или необычность изучаемых превращений послужили причиной рождения вполне прагматических прикладных проектов, напрямую связанных с комбинаторной химией.

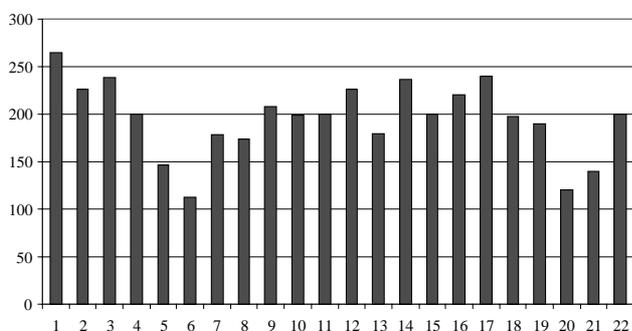
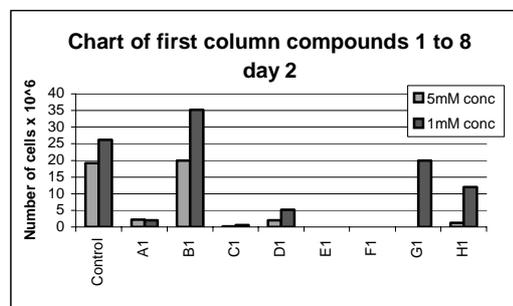


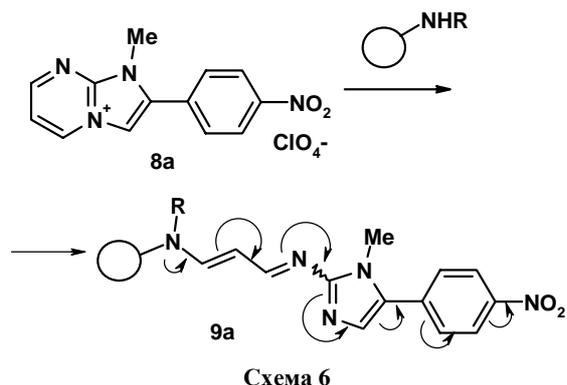
Рис. 4. Гибель клеток паразита *Leishmania major* под действием соединений 10.

Справа — оставшееся число клеток паразита на 2 день для выборки из первых 8 веществ. Данные любезно предоставлены проф. А. Черкасовым, University of British Columbia.



Новая цветная проба на амины

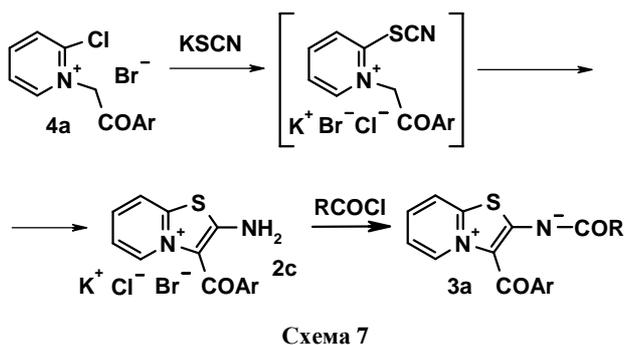
Проводя реакции солей **2** и **4** с аминами (схема 2), мы обратили внимание на интенсивную фиолетовую окраску диенов для тех случаев, когда в пятичленном гетероцикле имелся *para*-нитрофенильный остаток. По-видимому, в этом случае возникала весьма протяженная цепь сопряжения — от аминогруппы до нитрогруппы через диен, азол и фенильное кольцо. Еще более интенсивная (почти черная) окраска под действием аминов наблюдалась для имидазопиримидиниевой соли **8a** с такой же *para*-нитрофенильной группой за счет образования аналогичного азида **9a** (схема 6).



С практической точки зрения была обнаружена новая высокочувствительная цветная реакция на вторичные амины, по ряду параметров более предпочтительная, чем стандартная нингидриновая проба — тест Кайзера. Особенно значимой эта проба оказалась в твердофазном синтезе для определения свободных аминогрупп на смоле даже в присутствии тиольных остатков. Этот результат был запатентован нами совместно с учеными из Католического университета г. Лёвен [47].

«Неорганическая» компонента биоактивности

Второй пример иллюстрирует, насколько неожиданным может быть фактор, влияющий на биологическую активность в серии однотипных веществ. В одной из наших ранних работ было найдено [48], что соли 2-хлорпиридиния **4a** в реакции с роданидом калия гладко замыкают тиазольный цикл с образованием конденсированных ионных систем **2c** (схема 7). Структурная новизна реакции состояла в том, что роданиды обычно участвуют в построении тиазольного цикла всей трой-

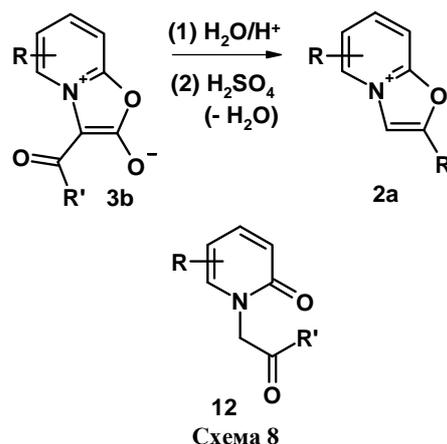


кой атомов (S–C–N), тогда как в обнаруженной реакции атом азота (из того же роданид-иона) в новое тиазольное кольцо не входит.

В ряде агрохимических тестов соли **2c** проявили активность, которая непонятным образом варьировала весьма драматически — от некроза семян до повышения их всхожести. В рамках совместного проекта с японским агрохимическим концерном Nippon Soda мы приняли более детальное изучение зависимостей «структура-активность». Оказалось [49], что природа арильной группы (казалось бы, единственного варьируемого остатка) почти не принципиальна, а ключевую роль, как ни парадоксально, играет природа неорганического противоиона в полученных солях. Пропорцию между хлоридом, бромидом и роданидом в солях **2c**, влияющими на биоактивность, нам пришлось устанавливать методом, типичным для анализа минеральных веществ — анионной хроматографией.

Принцип «сверхэкономичных» реагентов в комбинаторике

Третий пример относится к новым перспективам практического использования веществ с необычным типом строения — мезоионным соединениям. Химия всего класса мезоионных систем общей формулы **3** (схема 1) многие годы исследовалась нами при поддержке РФФИ. (Так, упомянутые соли **2c** на схеме 7 были получены как предшественники необычайно стабильных мезоионных имидатов **3a**). Изучая химию мезоионных оксазолов **3b** (бициклических мюнхнонов), мы обратили внимание не только на легкость их гидролитического расщепления в пиридоны **12**, но и на связанную с этим возможность одновременной рециклизации нейтральных систем **3b** в уже знакомые нам соли **2a** (схема 8) [4, 50—52].



Долгое время нам было не очевидно, какое отношение к нуждам фармацевтической индустрии может иметь реакция превращения одной лабильной системы в другую (**3b** в **2a** на схеме 8). Так продолжалось, пока концерн Байер не провозгласил свой памятный «Синтон-проект» [53]. В рамках этого проекта компания решила создать крупнейший в мире депозитарий редких

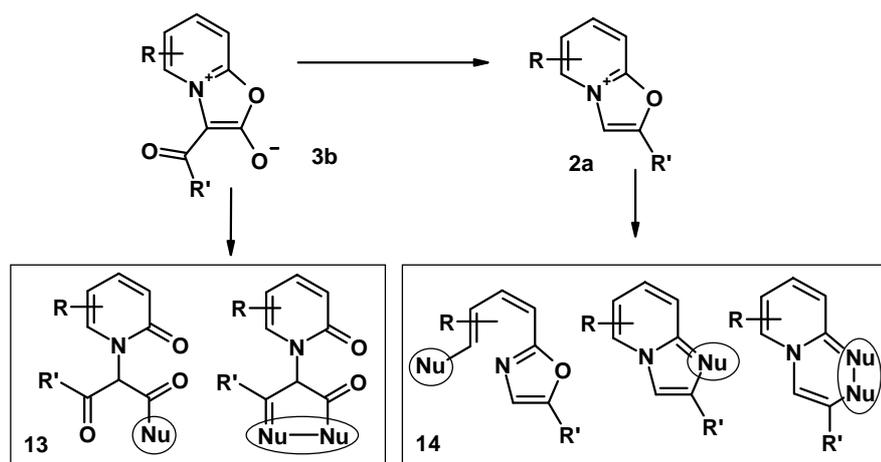


Схема 9

реактивов, так называемых «синтонов». Мы обратили внимание химиков компании на тот факт, что превращение на схеме 8 наиболее экономично, поскольку представляет собой редкий пример превращения «синтонов в синтоны». Действительно, из мюнхнонов **3b** реакциями с разными нуклеофилами (и бинуклеофилами) можно получать обширные коллекции веществ **13** (схема 9). Если же эти синтоны и продукты более не интересны, то простым действием кислот старые синтоны (**3b**) можно легко превратить в новые (**2a**) и полу-

чать новые типы библиотек **14**, используя все те же нуклеофилы. Проект «Синтоны из синтонов» послужил основой многолетнего сотрудничества между МГУ и фирмой Байер и продолжался до коренной реорганизации компании. Как нам известно, одно из соединений класса **13** при скрининге проявило ярко выраженные противораковые свойства.

Как видно, ряд синтетических идей, кажущихся весьма далекими от практики комбинаторной химии, удалось воплотить в конкретные библиотеки биологически активных веществ. Завершая краткий обзор

этих проектов, упомянем ряд других экспериментальных находок (схема 10), которые имеют прямые перспективы практического приложения в комбинаторной химии.

Во-первых, это интересный и ранее почти недоступный класс полезных реактивов — замещенных 2-аминооксазолов **15**, которые мы предложили получать по аналогии со схемой 5 из дешевого пиримидона [54]. Во-вторых, это семейство альдегидов **16** ряда пиридо[1,2-а]бензимидазола, которое легко получить из со-

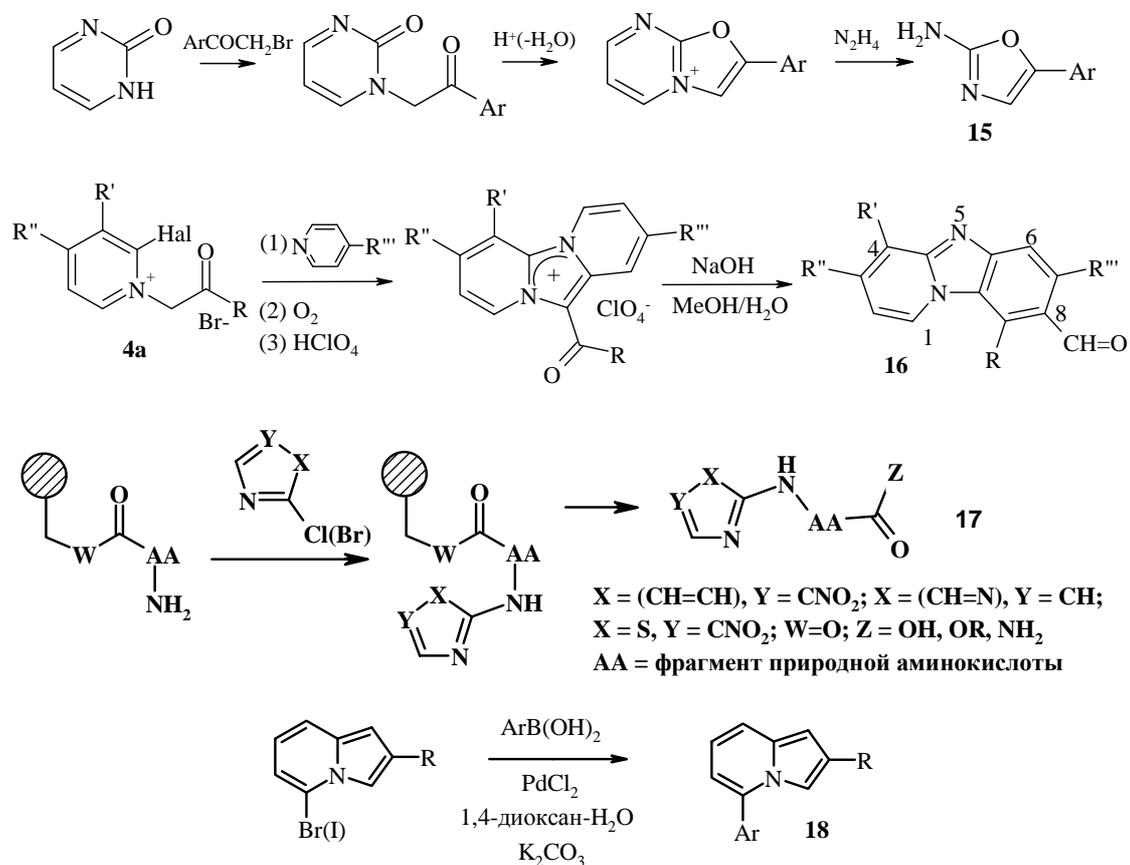


Схема 10

лей **4a** действием пиридина, а затем щелочи [52]. Данная трициклическая система является типичным примером «фармакофорного» скелета — даже простейший ее родоначальник является анальгетиком, а единого удобного подхода к синтезу функциональных производных такого «скаффолда» пока не известно.

Третье семейство — потенциальные антидиабетические препараты на основе не природных гетероциклических аминокислот **17** [57]. Наконец, один из недавних результатов — параллельный жидкофазный синтез библиотеки 5-арилиндолизинов **18** [58, 59] и их азааналогов [60] реакцией кросс-сочетания. Полученные индолизины являются весьма интересным типом индикаторов: они обладают мощной флуоресценцией с высоким квантовым выходом, причем при протонировании меняют цвет излучения (из-за резкой перестройки структуры  $\pi$ -системы).

#### Учебный спецпрактикум по комбинаторной химии в МГУ

В 2001 г. на Химическом факультете МГУ автором данной статьи был организован первый в России спецпрактикум по комбинаторной химии. К концу 1990-х гг. уже появился ряд химических компаний, специализирующихся в области комбинаторной химии, а потому подготовка студентов, владеющих базовыми навыками параллельного синтеза, была вполне востребована. Позаимствовать опыт было негде, тем не менее, нам удалось успешно разработать три типа учебных задач, отвечающих трем аспектам методологии комбинаторного синтеза: 1) компьютерный дизайн библиотек; 2) твердофазный синтез; 3) параллельное проведение жидкофазных реакций. Обучение обычно проводится в осеннем семестре для группы студентов 5 курса (специализация «Органическая химия») в период их преддипломной практики. Кратко остановимся на каждом типе задач.

#### Создание виртуальных библиотек

Обучение проводится за 2—3 семинарских занятия (для группы из 20—25 студентов). Используется 3—4 персональных компьютера, вполне доступная программа ISIS Base, а также программа генерации библиотек. (Программа-генератор разработана к.х.н. А.В. Ефимовым и бесплатно доступна по ссылке [61].) Одно занятие посвящается описанию возможностей программы ISIS Base, обучению работе с химическим редактором ISIS Draw и описанию форматов химических структур (mol- и sdf-файлов). В качестве примера создается простейшая база данных из нескольких структур и разъясняются способы создания структурных поисковых запросов, экспорта и импорта sdf-файлов. Затем в единую базу вносят два типа условных реагентов, между которыми будет протекать реакция (например, 3 амина и 3 альдегида для восстановительного аминирования), и средствами программы ISIS помечаются атомы, которые предстоит «склеить». Путем поисковых запросов из базы экспортируются два набора структур реагентов

(sdf-файлы А и В). На заключительном этапе с помощью генератора происходит «перемножение» файлов реагентов А и В, а полученная новая база структур просматривается визуально (для исключения ошибок ввода). На следующем (зачетном) занятии студенты обычно способны выполнить всю цепочку шагов самостоятельно. В качестве дополнительных средств обучения можно сравнивать полученные структуры виртуальных продуктов по разным параметрам, например, проверять их на соответствие правилам Липинского. Задача генерации библиотек становится особенно наглядной, если «склеяке» подвергаются сразу четыре файла, например, четыре типа реагентов в многокомпонентной реакции Уги.

#### Твердофазный синтез

Обучение можно проводить по любой из четырех отработанных нами методик [44, 57]. Сравнивая между собой разную технику выполнения задач на полимерных носителях — работу в обычных флаконах, на lanternах, в пробирках-фильтрах (набора Билл-борд) или в «чайных пакетиках» — мы в итоге остановились на последнем способе. Обязательным условием завершения практикума является определение выхода продукта и анализ спектров (данных ЯМР и хромато-масс-спектрометрии).

#### Жидкофазный параллельный синтез

Обучение можно проводить на примере двух отработанных задач [31, 45].

Первоначально мы много экспериментировали с реакцией восстановительного аминирования [31], однако в итоге отказались от ее использования в учебных целях из-за неудобств, связанных со множественным упариванием растворов. Мы пришли к выводу, что «жидкофазные» задачи наглядны лишь для реакций, протекающих с образованием осадков. Отметим, что и в этом случае требуется оборудование (пусть самое простое) для параллельного отделения осадков от растворов. Наилучшей учебной задачей, по нашему мнению, является реакция Уги [45], где для отделения твердых веществ от жидкостей можно использовать как дорогостоящую аппаратуру (например, систему SynCore), так и простую центрифугу.

Завершением спецпрактикума уже много лет является ознакомительная экскурсия в коммерческие исследовательские лаборатории, оснащенные современным оборудованием для комбинаторного синтеза и для роботизированного скрининга библиотек. Первоначально такие «дни открытых дверей» для студентов проводили московские лаборатории компании ChemBridge. Начиная с 2005 г. экскурсии проводятся в лаборатории Института химического разнообразия (г. Химки). В рамках одной из таких экскурсий сотрудниками ИИХР был проведен скоростной биоскрининг библиотеки веществ, полученных студентами при выполнении учебных задач (см. рис. 3). Возможно, этот пример является наиболее удачным опытом плодотворного симбиоза задач и возможностей вуза и производственной компании.

## Научные конференции по органической и комбинаторной химии

Дата	Название	Место	Организаторы
1999, март	Органический синтез и комбинаторная химия	Звенигород	МГУ им. М.В. Ломоносова, Chem-Bridge Corporation
2000, апрель	Органическая химия в XX веке	Звенигород	МГУ им. М.В. Ломоносова, Chem-Bridge Corporation
2000, сентябрь	Гетероциклы в органической и комбинаторной химии (1-ая Евразийская конференция)	Суздаль	МГУ им. М.В. Ломоносова, Bayer
2000, сентябрь	1-ая Всероссийская конференция по химии гетероциклов памяти А.Н.Коста	Суздаль	МГУ им. М.В. Ломоносова, ChemDiv
2001, март	Стратегия и тактика органического синтеза	Ярославль	МГУ им. М.В. Ломоносова, Chem-Bridge Corporation
2001, октябрь	Современные технологии в комбинаторной химии	Москва	МГУ им. М.В. Ломоносова
2002, февраль	Экономика органического синтеза	Москва	МГУ им. М.В. Ломоносова, НПЦ
2002, сентябрь	Гетероциклы в органической и комбинаторной химии (2-ая Евразийская конференция)	Великий Новгород	МГУ им. М.В. Ломоносова, Bayer
2002, ноябрь	Комбинаторная химия и рождение лекарств	Москва, ИОХ РАН	МГУ им. М.В. Ломоносова, InterCare
2003, июль	Органическая химия — упадок или возрождение?	Углич— Москва (теплоход)	МГУ им. М.В. Ломоносова, Chem-Bridge Corporation
2004, май	UNIDO Workshop on Combinatorial Chemistry & Combinatorial Technology	Москва	МГУ им. М.В. Ломоносова, UNIDO
2004, сентябрь	Гетероциклы в органической и комбинаторной химии (3-ья Евразийская конференция)	Новосибирск	МГУ им. М.В. Ломоносова, НГУ

## Научные конференции и симпозиумы

В конце 1990-х отечественная наука переживала сложные времена. Общий спад финансирования, отток научных кадров, падение интереса к фундаментальным исследованиям привели к резкому снижению научных связей. Так, в области органической химии в этот период в России почти прекратилось проведение научных конференций. Между тем, в это же время в области комбинаторной химии происходил настоящий бум: квалифицированные химики-синтетики начали успешно сотрудничать с зарубежными фармацевтическими компаниями, «пышным цветом расцвел» заказной синтез библиотек и реагентов, бурно развивались первые частные лаборатории. Оказавшись в своеобразном эпицентре событий, пытаясь совмещать научные, производственные и образовательные проекты, мы смогли договориться с рядом коммерческих компаний о совместном проведении научных симпозиумов, тематика которых была связана с комбинаторным органическим синтезом. Плоды этой активности — мероприятия, организованные под (со)председательством автора — представлены в табл. 5.

В разное время нашими партнерами выступали компании ChemBridge Corporation, Bayer, ChemDiv и ряд других. Университет формировал научную программу и подбирал известных лекторов (в том числе и зарубеж-

ных), а бизнес-партнеры нередко выделяли гранты для лекторов и молодых ученых, несли большую часть организационных расходов. Притягательную роль сыграл и выбор мест проведения конференций (нередко — старинных городов Золотого кольца). Из таблицы видно, насколько высока была частота проведения научных мероприятий.

Именно тогда зародились Евразийские конференции по химии гетероциклов, которые сначала проводились в России, но вскоре перешагнули границы и превратились в регулярные международные научные мероприятия (Салоники-2006, Кувейт-2008, Аликанте-2010) [62, 63]. Один из наших партнеров тех лет — компания Chem-Bridge Corporation — вполне профессионально трансформировала свой опыт участия в подготовке всероссийских мероприятий и стала организатором международных конференций по комбинаторной и медицинской химии ASCMC/ASMC в Москве (2004), Петербурге (2007), Киеве (2009). Итогом совещания «Экономика органического синтеза» (Москва, 2002) стало появление первого отечественного склада импортных химреактивов Acrus. Для проведения симпозиума «UNIDO Workshop on Combinatorial Chemistry & Combinatorial Technology» (Москва, 2004) нам удалось привлечь средства особой комиссии ООН по комбинаторной химии (ICS UNIDO), пригласить в качестве лекторов лучших зару-

бежных специалистов и провести на базе нашего практикума в МГУ практический тренинг по комбинаторной химии для деканов химических факультетов почти всех университетов России.

В последние 5 лет ситуация с регулярными научными конференциями и школами (особенно, по медицинской химии и органическому синтезу) явно улучшилась. Между тем, из-за финансового кризиса многие фармацевтические компании сократили свои расходы на проекты комбинаторного характера, что вызвало некоторое общее снижение интереса к этой области и среди химиков-синтетиков. Стоит отметить, что отечественная фармацевтическая отрасль развивается специфическим путем, и вполне возможно, что комбинаторной химии в России еще уготован период расцвета. В качестве позитивных долгосрочных тенденций отметим, например, программу возрождения национальной фарминдустрии до 2020 г. (проект Pharma-2020), неотъемлемой частью которой на раннем этапе является развитие проектов комбинаторной химии [64]. К другим положительным моментам можно отнести возросший интерес госкорпораций к проблемам поиска новых биологически активных веществ и развитию связанной с этим инфраструктуры. Главным же гарантом успеха грядущих проектов в области комбинаторной химии являются, на наш взгляд, квалифицированные кадры, не только не растроченные за минувшее десятилетие, но, напротив, получившие самую квалифицированную подготовку.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабаев Е.В.* Дисс. ... докт. хим. наук, Москва, МГУ, 2007, 450 с.
2. *Babaev E.V.* In: *Targets in Heterocyclic Systems — Chemistry and Properties*. Eds. O.A. Attanasi, D. Spinelli. Societa Chimica Italiana, Rome, 1997, p. 105—138.
3. *Бабаев Е.В., Зефиоров Н.С.* Химия гетероцикл. соед., 1996, № 11-12, с. 1564—1580.
4. *Babaev E. V. J.* Heterocycl. Chem. (Lectures in Heterocyclic Chemistry), 2000, v. 37, p. 519—526.
5. *Бабаев Е.В., Алифанов В.Л., Ефимов А.В.* Известия АН, Сер. Хим., 2008, № 4, с. 837—848.
6. *Filimonov D.A., Poroikov V.V.* Bioactive Compounds Design: Possibilities for Industrial Use. BIOS Scientific Publishers Ltd., Oxford, 1996, p. 47—56.
7. *Poroikov V. V., Filimonov D. A., Ihlenfeld W.D., Glorizova T. A., Lagunin A. A., Borodina Yu.V., Stepanchikova A. V., Nicklaus M. C. J.* Chem. Inf. Comput. Sci., 2003, v. 43, p. 228—236.
8. <http://195.178.207.233/PASS/>
9. *Насонов А.Ф.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 16—41.
10. *Babaev E.V.* 5-th Int. Conf. «Chemical Structures» Noordwijkerhoed, Holland, June 6-10, 1999, Abstr. of papers, p. 31.
11. *Babaev E.V., Efimov A.V., Maiboroda D.A., Jug K.* Liebigs Annalen (Eur. J. Org. Chem.) 1998, № 1, p. 193—196.
12. *Maiboroda D.A., Babaev E.V., Гончаренко Л.В.* Хим. фарм. журнал, 1998, № 6, с. 24—28.
13. *Бабаев Е.В., Цицевич А.А.* Химия гетероцикл. соед., 1998, № 2, с. 278—279.
14. *Babaev E.V., Tsisevich A.A.* J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, № 4, p. 399—401.
15. *Рыбаков В.Б., Бабаев Е.В., Цицевич А.А., Аракчеева А.В., Шонлебер А.* Кристаллография, 2002, т. 47, № 6, с. 1042—1047.
16. *Babaev E. V., Nasonov A. F.* ARKIVOC, 2001, v. 2, p. 139—145.
17. *Babaev E.V.* 9th Blue Danube Symp. on Heterocyclic Chemistry, Tatranska Lomnica, June 16-20, 2002. Book of Abstracts, p. 94.
18. *Babaev E.V.* Med. Chem. Res., 2003, v. 12, № 4/5, p. 185—186.
19. *Бабаев Е.В., Ефимов А.В.* Химия гетероцикл. соед., 1997, № 7, с. 998—1000.
20. *Бабаев Е.В., Ефимов А.В., Жуков С.Г., Рыбаков В.Б.* Там же, 1998, № 7, с. 983—985.
21. *Babaev E. V., Efimov A. V., Tsisevich A. A., Nevskaya A. A., Rybakov V. B.* Mendeleev Commun., 2007, v. 17(2), p. 130—132.
22. *Бабаев Е.В., Цицевич А.А., Альбов Д.В., Рыбаков В.Б., Асланов Л.А.* Известия АН, Сер. Хим., 2005, № 1, с. 253—256.
23. *Ефимов А.В.* Дисс. ... канд. хим. наук. Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова, 2006, 137 с.
24. *Цицевич А.А.* Дисс. ... канд. хим. наук. Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова, 2006, 129 с.
25. *Альбов Д.А.* Дисс. ... канд. хим. наук. Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова, 2005, 140 с.
26. *Мазина О.С.* Дисс. ... канд. хим. наук. Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова, 2005, 150 с.
27. *Tielmann P., Hoenke C.* Tetrahedron Lett., 2006, v. 47, p. 261—265.
28. *Tielmann P.* 1st European Chemistry Congr. Budapest, Hungary. 27-31 August 2006. Book of abstracts. P41.
29. *Мазина О.С., Рыбаков В.Б., Чернышев В.В., Бабаев Е.В., Асланов Л.А.* Кристаллография, 2004, т. 49(6), с. 1095—1106.
30. *Babaev E.V., Vasilevich N.I., Ivushkina A.S.* Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2005, 1, 9. [<http://bjoc.beilstein-journals.org/content/pdf/1860-5397-1-9.pdf>]
31. *Иванова Н.В., Ткач Н.В., Белых Е.Н., Длинных И.В., Бабаев Е.В.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 105—115.
32. *Geronikaki A., Babaev E., Dearden J., Dehaen W., Filimonov D., Galaeva I. e.a.* Bioorg. Med. Chem., 2004, v. 12, № 24, p. 6559—6568.
33. *Rybakov V.B., Babaev E.V., Belykh E.N.* Acta Crystallographica, Section E, 2002, E58, o126—128.
34. *Ermolat'ev D.S., Babaev E.V., Van der Eycken E.V.* Org. Lett., 2006, v. 8, № 25, p. 5781—5784.

35. *Ermolat'ev D.S., Svidritsky E.P., Babaev E.V., Van der Eycken E.* *Tetrahedron Lett.*, 2009, v. 50(37), p. 5218—5220.
36. *Babaev E.V., Tsisevich A.A., Alifanov V.L., Ermolatyev D.S.* 11th Blue Danube Symp. on Heterocyclic Chemistry, August 28 - Sept. 1, 2005, Brno, Czech. Republic, Book of Abstracts, OC12.
37. *Бабаев Е.В.* Межд. конф. по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста, Москва, 17—21 октября 2005 года, МГУ. Сборник тезисов, П-6, с. 14.
38. *Babaev E.V., Alifanov V.L., Ermolatyev D.S. Van der Eycken.* Int. symp. «Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry», August 27—31, 2007, St.Petersburg, Abstracts, P24, p. 148.
39. *Бабаев Е.В., Алифанов В.Л., Гормай П.В., Ермолатьев Д.С.* XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, 23—28 сентября 2007, Москва, Тез. докл., т. 5, с. 456.
40. *Ermolat'yev D.* Doctoral Thesis. Katholieke Universiteit Leuven, Faculteit Wetenschappen, October 2008, 220 p.
41. *Бабаев Е.В.* Ломоносовские чтения, МГУ, апрель, 2007, с. 1.
42. *Ermolat'ev D. S., Alifanov V. L., Rybakov V. B., Babaev E. V., Van der Eycken E. V.* *Synthesis*, 2008, № 13, p. 2083—2088.
43. *Бабаев Е.В.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 96—104.
44. *Бабаев Е.В.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 57—72.
45. *Мионов М.А., Бабаев Е.В.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 133—139.
46. [http://www.upstreambio.com/PressReleases/press\\_oct7-08.html](http://www.upstreambio.com/PressReleases/press_oct7-08.html)
47. Patent WO2008EP58537.
48. *Babaev E.V., Bush A.A., Orlova I.A., Rybakov V.B., Zhukov S.G.* *Tetrahedron Lett.*, 1999, v. 40, № 42, p. 7553—7556.
49. *Бабаев Е.В., Буш А.А., Орлова И.А., Рыбаков В.Б., Иватаки И.* Известия АН, Сер. Хим., 2005, т. 1, с. 226—232.
50. *Бабаев Е.В., Орлова И.А.* Химия гетероцикл. соед., 1997, № 4, с. 569—571.
51. *Kazhkenov Z.M., Bush A.A., Babaev E.V.* *Molecules*, 2005, v. 10(9), p. 1109—1118.
52. *Рыбаков В.Б., Бабаев Е.В., Чернышев В.В.* Кристаллография, 2002, т. 47, № 3, с. 473—477.
53. Workshop on Organic Chemistry and Catalysis (RAS-Bayer), Moscow, February 7—8 2000, Book of Abstract.
54. *Alifanov V.L., Babaev E.V.* *Synthesis*, 2007, № 2, p. 263—270.
55. *Бабаев Е.В., Тихомиров Г.А.* Химия гетероцикл. соед., 2005, т. 1, с. 135—139.
56. *Ermolat'ev D.S., Babaev E.V.* ARKIVOC 2005 (iv) p. 172—178.
57. *Бабаев Е.В., Ермолатьев Д.С.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 42—56.
58. *Kuznetsov A.G., Bush A.A., Rybakov, E.V.B., Babaev E. V.* *Molecules*, 2005, v. 10(9), p. 1074—1083.
59. *Kuznetsov A.G., Bush A.A., Babaev E.V.* *Tetrahedron*, 2007, v. 64, № 4, p. 749—756.
60. *Ermolat'ev D.S., Gimenez V.N., Babaev E.V., Van der Eycken E. J.* *Combinatorial Chem.*, 2006, v. 8(5), p. 659—663.
61. [www.msu.ru/eng/misc/babaev/combi/](http://www.msu.ru/eng/misc/babaev/combi/)
62. *Babaev E.V.* ARKIVOC, 2009, Pt. (ix): Special Issue 5th Eurasian Conf. on Heterocyclic Chemistry, p. 1—12. [<http://www.arkat-usa.org/get-file/24458/>]
63. <http://www.chem.msu.ru/eng/misc/babaev/Eurasia/>
64. <http://www.pharma2020.ru/>