



КОМБИНАТОРНЫЙ СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Лекция 6 Твердофазный органических синтез

преподаватель дисциплины

ассистент кафедры ХХПит

Бунев Александр Сиясатович



Отец основатель

- ◆ Твердофазный органический синтез - методология органического синтеза основанная на использовании ковалентно-связанных молекул с нерастворимым полимером набухающем в среде растворителя, в котором осуществляют химическую реакцию.

Роберт Брюс Меррифилд

«Существует необходимость в быстром, количественном и автоматическом методе синтеза длинноцепочечных пептидов. Возможный подход может быть связан с использованием хроматографических колонок, в которых к пептиду, прикрепленному к полимерному носителю, добавляются активированные аминокислоты, затем снимаются защитные группы и после этого цикл повторяется, пока желаемый пептид не будет построен. На последнем шаге, пептид должен быть удален с носителя»

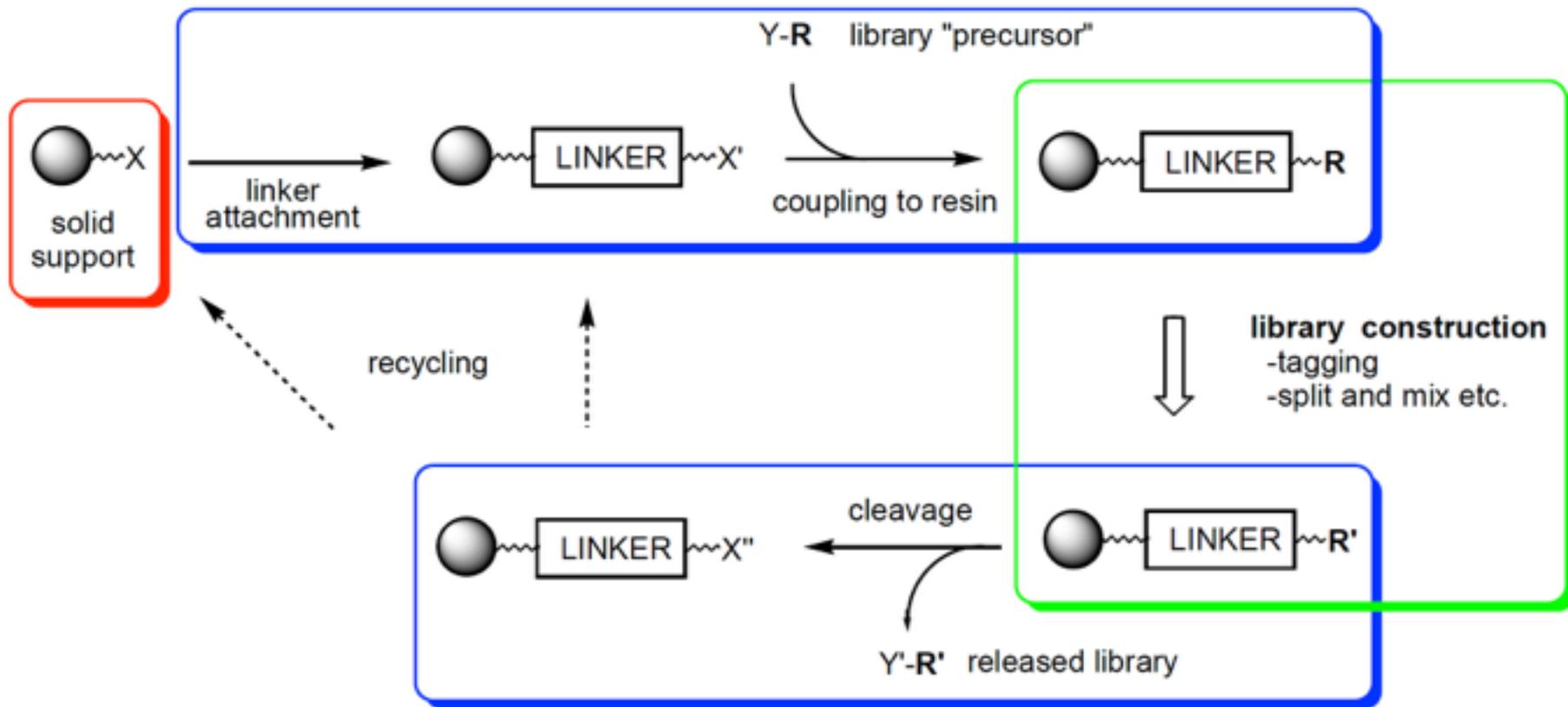
Нобелевская премия по химии, 1984 год

«За предложенную методологию синтеза на твердых матрицах»





Твердофазный синтез





Твердофазный синтез: основные преимущества

- ◆ Реагенты могут быть использованы в избытке без дальнейших проблем на стадии выделения, что в свою очередь позволяет повысить конверсию;
- ◆ Легкость очистки продукта реакции закрепленного на подложке путем обычной промывки;
- ◆ Простота автоматизации последовательности реакций;
- ◆ Можно имитировать условия синтеза «в сильно разбавленных концентрациях» путем создания эффекта псевдоразбавления.

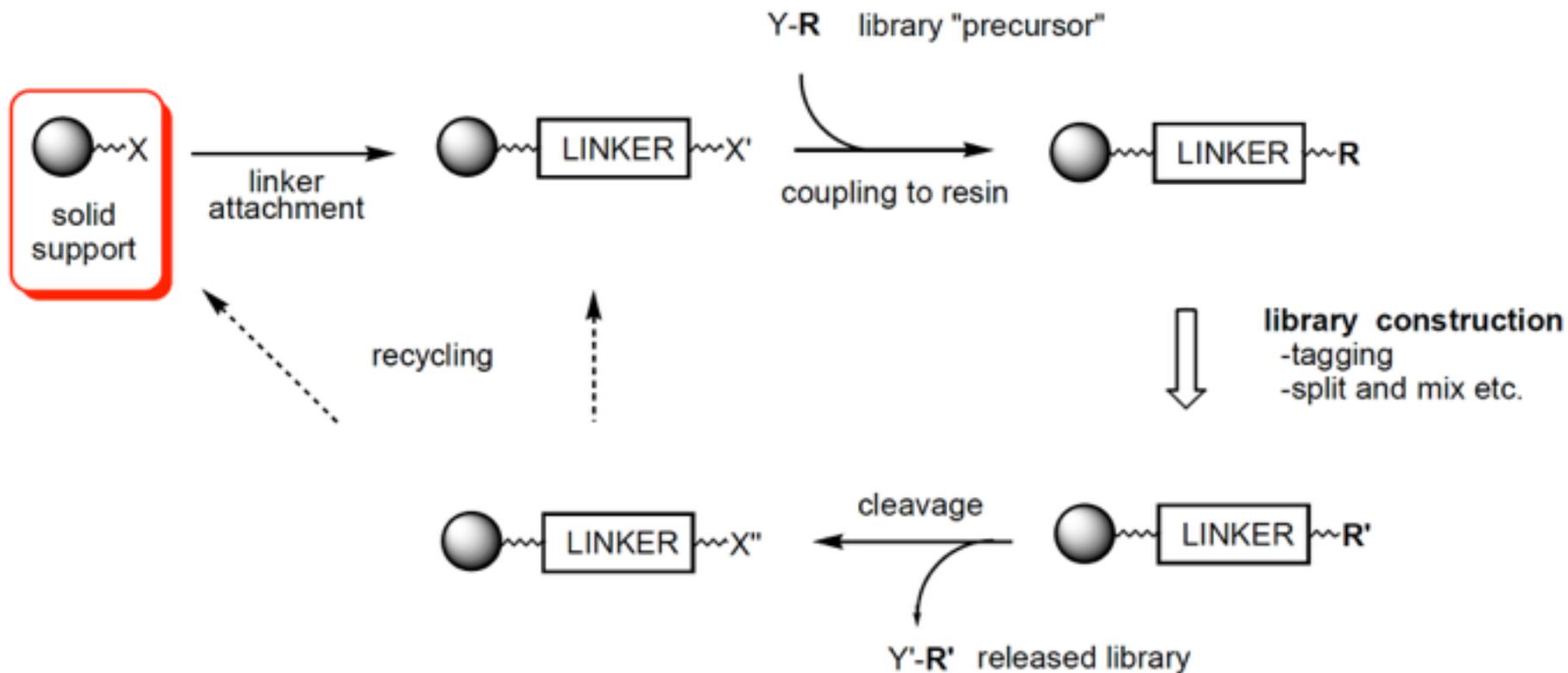


Твердофазный синтез: основные недостатки

- ◆ Дополнительные стадии в синтезе связанные с «подмешиванием» субстрата к подложке, а также с отщепением от неё;
- ◆ Природа подложки или линкера может ограничить диапазон используемых химических реакций;
- ◆ Относительно новая методология синтеза, отсюда следует дороговизна с точки зрения временных затрат для апробации новых подходов синтеза;
- ◆ Масштабирование загрузок в твердофазном синтезе для получения больших количеств продукта нецелесообразно и очень дорого;
- ◆ Методы аналитического контроля за полной протекания химической реакции на инертной подложки не очень хорошо развиты;



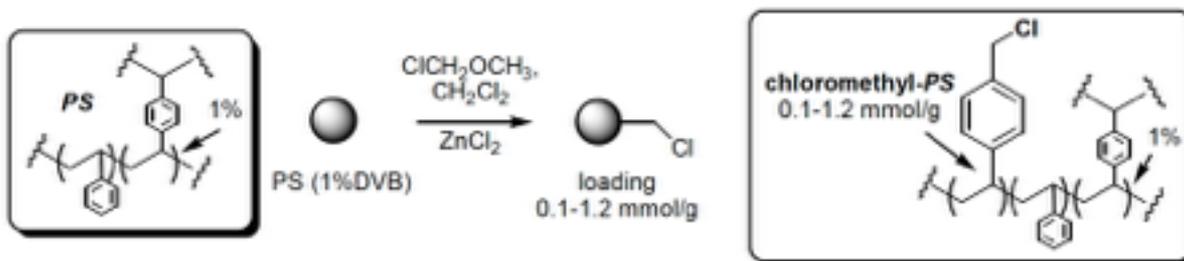
Твердофазный синтез: разновидность подложки



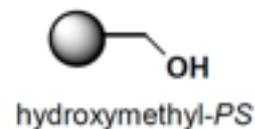
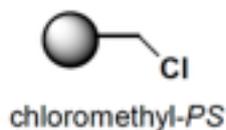


Полистирол (PS)

- ◆ 1-5% добавка дивинилбензола для получения кросс-сшитого полистирола
- ◆ Хлорметиловый полистирол - смола Меррифилда (предложена в 1961 году для синтеза пептидов.)»



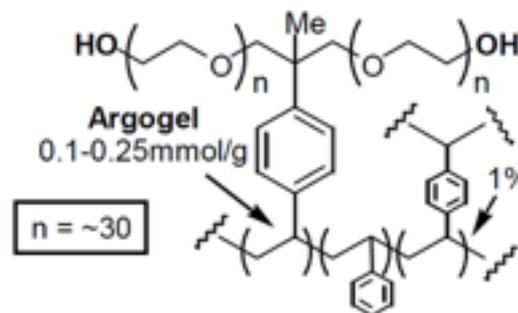
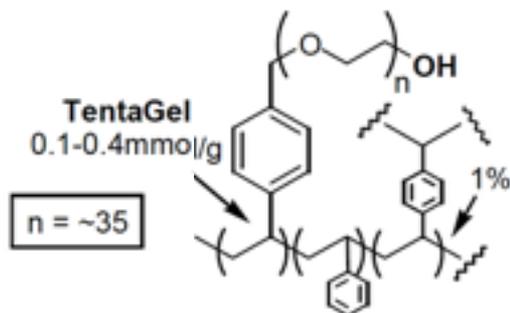
- ◆ Высокая степень модификации (0.1-2 ммоль/г);
- ◆ Приемлемая степень набухания в ограниченном круге растворителей (DMF и DCM);
- ◆ Данная смола не подходит для непрерывной автоматизации потока;
- ◆ Данные смолы относительно дешевы.



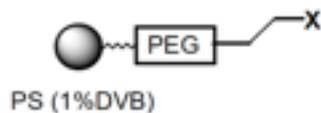


Полиэтиленгликоль привитый полистирол (PEG-PS)

- ◆ PS (1% дивинбензола) с привитым полиэтиленгликолем (до 70%)



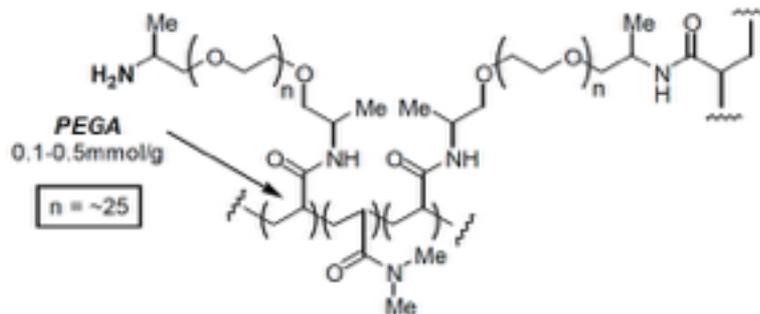
- ◆ Низкая степень модификации (0.1-0.5 ммоль/г);
- ◆ Хорошая степень набухания в широком круге растворителей (THF, MeCN, H₂O, MeOH);
- ◆ Данная смола подходит для непрерывной автоматизации потока;
- ◆ Данные смолы коммерчески доступны.



X = OH hydroxyethyl-PEG-PS
 X = Br bromoethyl-PEG-PS
 X = NH₂ aminoethyl-PEG-PS



Акриламидопропилполиэтиленгликоль (PEGA)



- ◆ Хорошо набухает в полярных растворителях;
- ◆ Подход для непрерывного синтеза пептидов;
- ◆ Низкая степень модификации (0.1-0.5 ммоль/г).





Твердофазный синтез: другие подложки

◆ Силикагель - полиамид (Pepsyn)

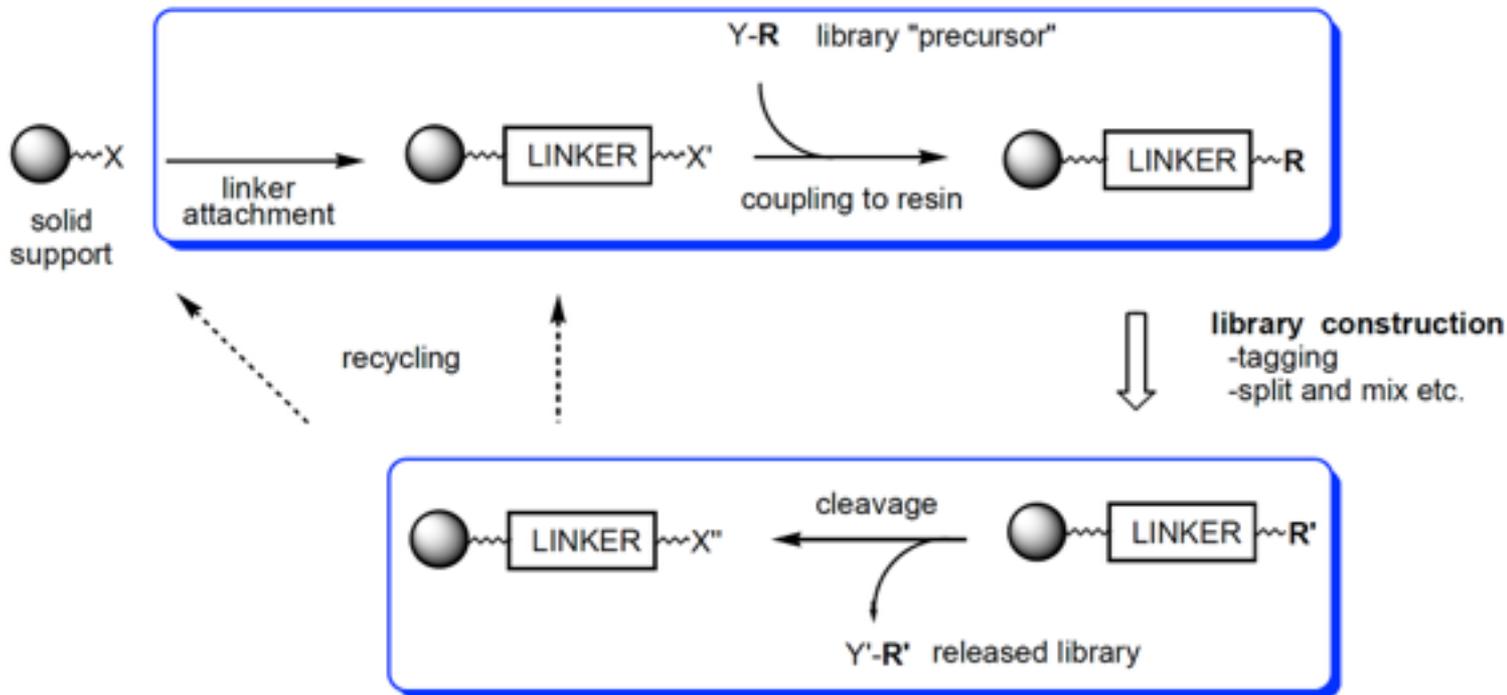
- неорганическая матрица с фиксированным размером пор, модифицированная полиамидом»;
- низкая степень модификации и плохая механическая стабильность;
- подходит для непрерывного синтеза пептидов в потоке.

◆ Стекло с контролируемым размером пор (GPG)

- неорганическая матрица с фиксированным размером пор;
- низкая степень модификации и плохая механическая стабильность;
- подходит для непрерывного синтеза олигонуклеотидов в потоке.



Твердофазный синтез: роль линкера

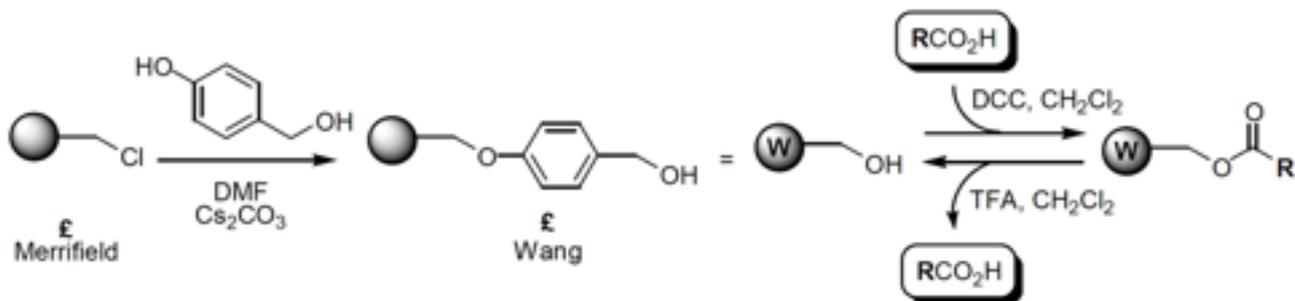




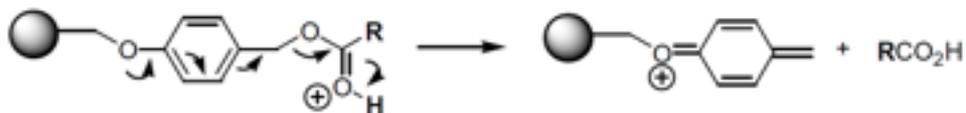
Твердофазный синтез: виды линкера

Кислотно-лабильный линкер для карбоксильной группы

- **Wang ester linker.**
- Wang *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1328.
- Cleaved using 50% TFA in CH_2Cl_2 (30 min).



- Mechanism of cleavage:

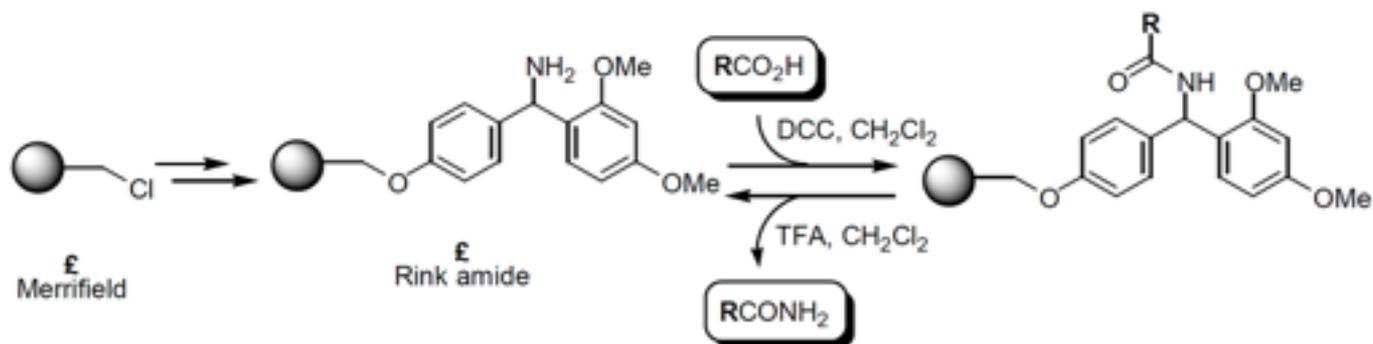




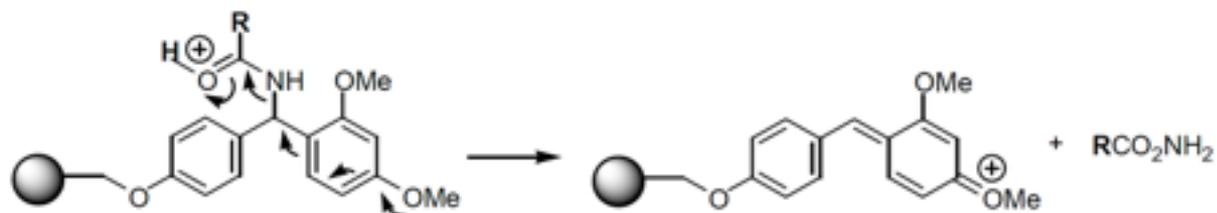
Твердофазный синтез: виды линкера

Кислотно-лабильный линкер для амидов

- **Rink amide linker.**
- Rink *Tet. Lett.* **1987**, 28, 3787.
- Cleaved using 50% TFA in CH_2Cl_2 (15 min).



- Mechanism of cleavage:

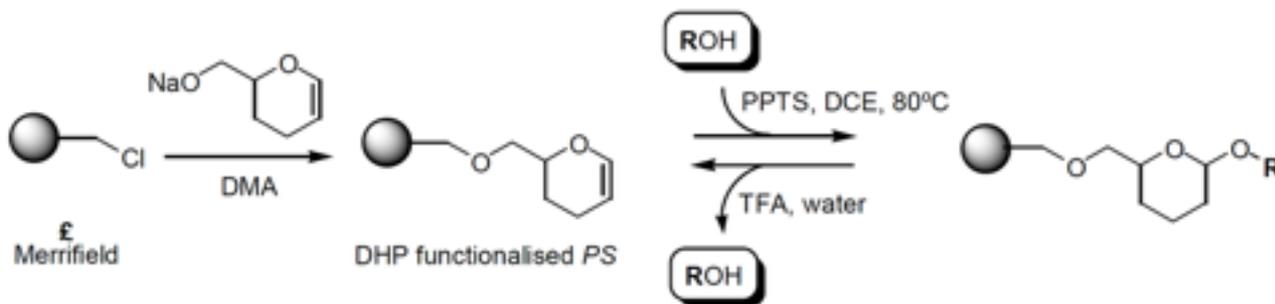




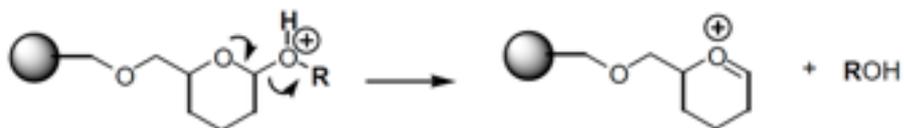
Твердофазный синтез: виды линкера

Кислотно-лабильный линкер для спиртов

- Tetrahydropyranyl (THP) acetal linker.
- Ellman *Tet. Lett.* **1994**, 35, 9333.
- Cleaved using 95% TFA in water.



- Mechanism of cleavage:

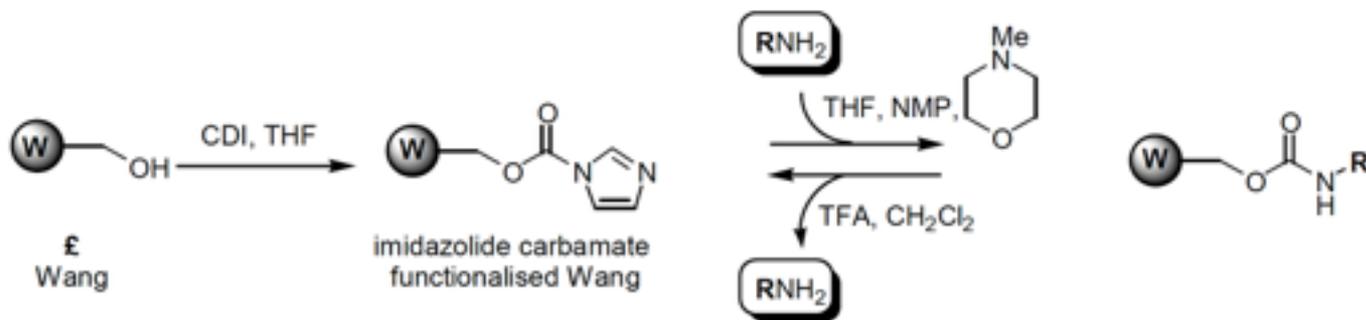




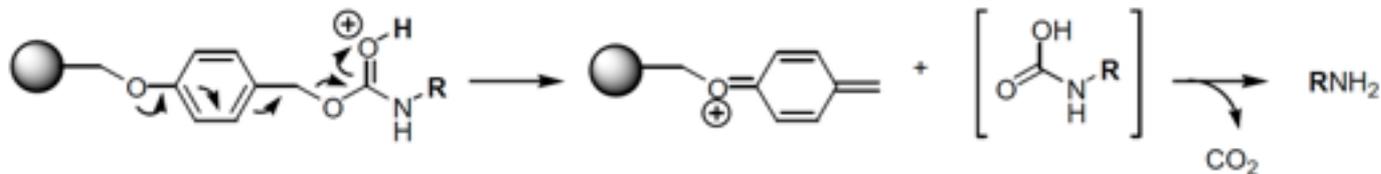
Твердофазный синтез: виды линкера

Кислотно-лабильный линкер для аминов

- **Carbamate linker (solid phase 'Cbz').**
- Rotella *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12246.
- Cleaved using 50% TFA in CH₂Cl₂.



- Can also be cleaved by hydrogenolysis: Pd(OAc)₂, H₂ (45psi), DMF.
- Mechanism of cleavage:

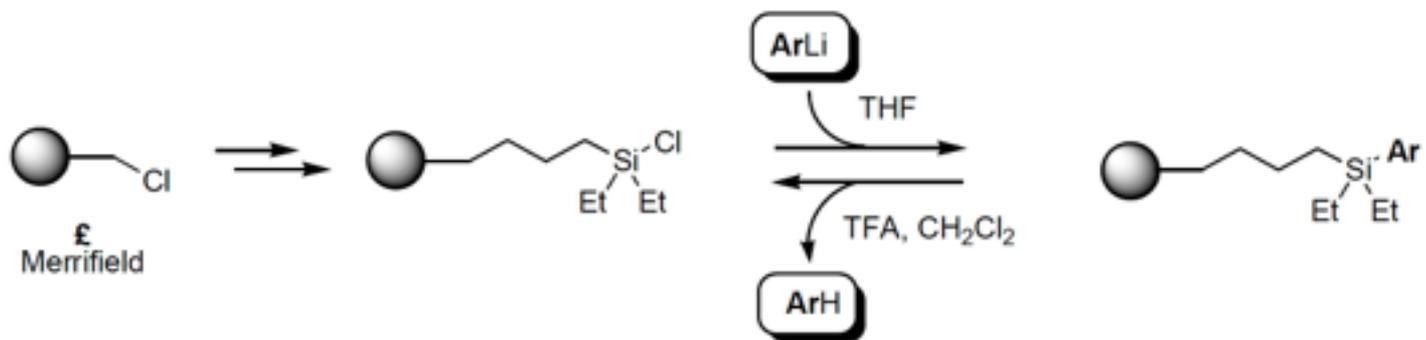




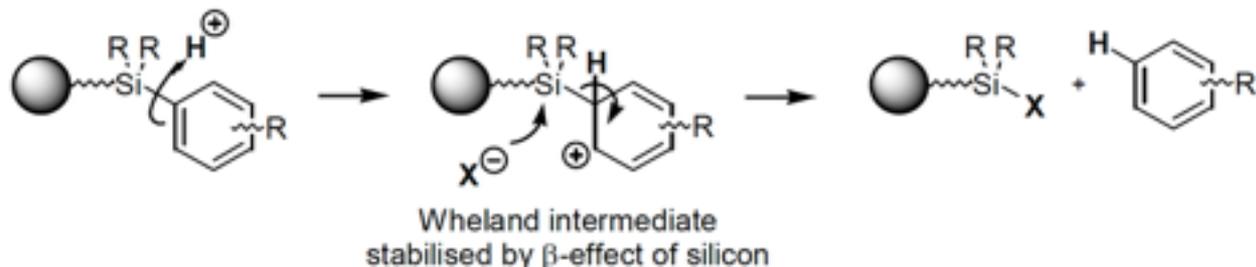
Твердофазный синтез: виды линкера

Бесследный линкер для ароматических соединений

- **Hu's arylsilane linker.**
- Hu *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4518.
- Cleaved using 50% TFA in CH_2Cl_2 or Xs. TBAF in CH_2Cl_2 -THF.



- Mechanism of cleavage:

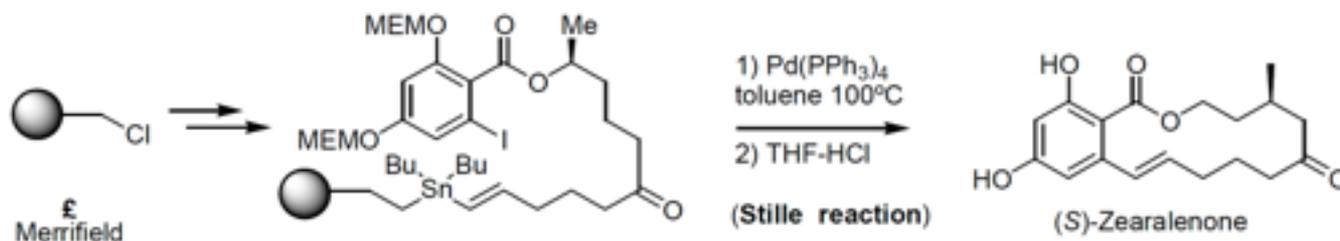




Твердофазный синтез: виды линкера Николау бесследный линкер циклизации

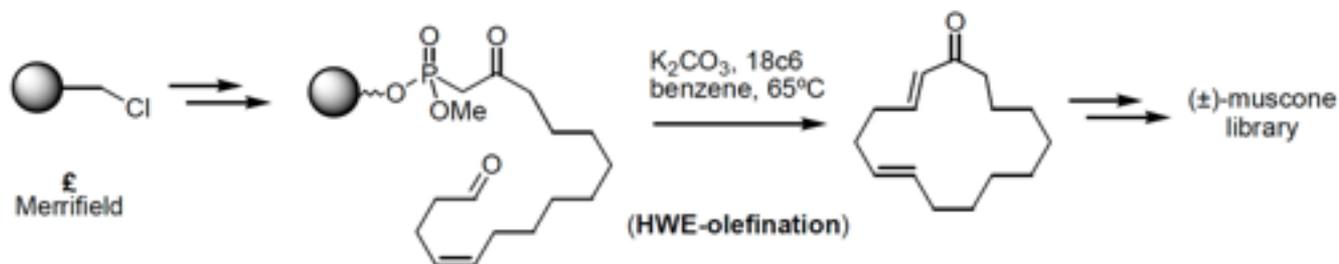
– **Nicolaou's zearalenone synthesis (vinylstannane linker).**

– Nicolaou *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2534.



– **Nicolaou's muscone synthesis (ketophosphonate linker).**

– Nicolaou *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5132.



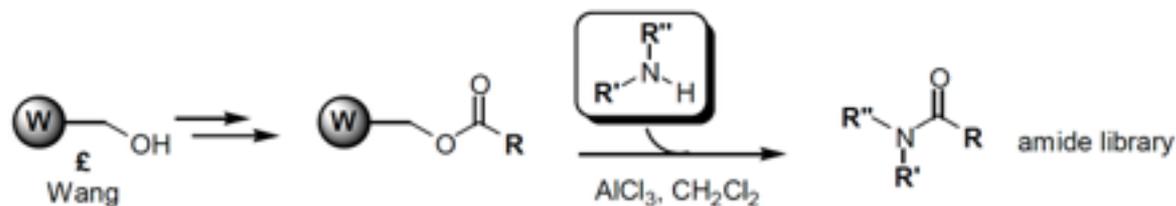


Твердофазный синтез: виды линкера

Линкеры сочетающие отщепление/диверсификацию

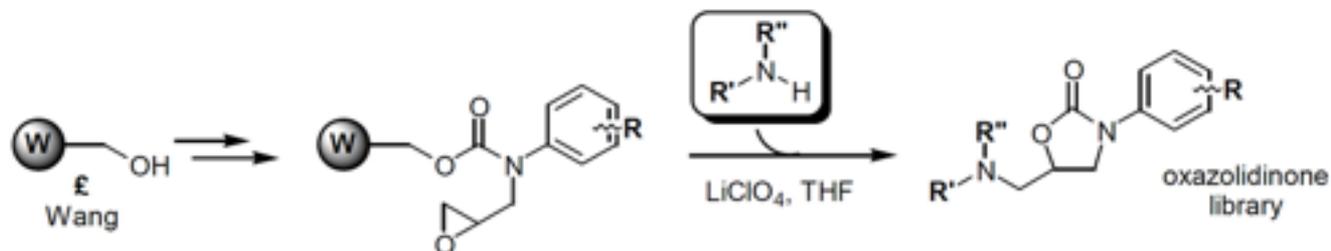
– **Lewis acid promoted cleavage of Wang with amines.**

– Rees *Tet. Lett.* **1996**, 37, 3213.



– **Merck's diversification/cyclorelease oxazolidinones.**

– Buchstaller *Tetrahedron* **1998**, 54, 3465.

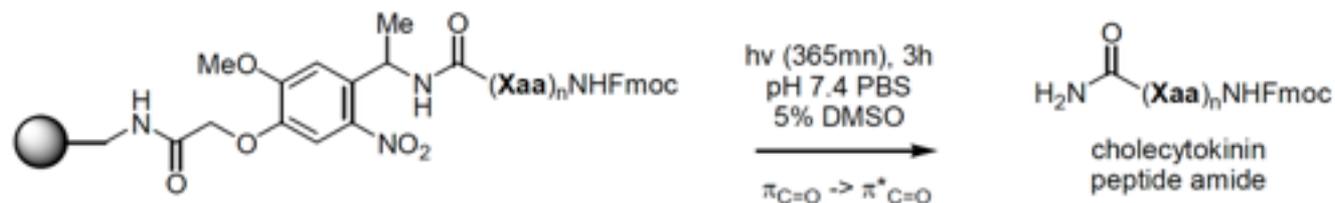




Твердофазный синтез: виды линкера

Фотолабильные линкеры

- **Holmes's o-nitrobenzyl linker.**
- Holmes *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2318.
- Cleaved by irradiation with UV light (365nm) in pH 7.4 PBS buffer-5%DMSO.



- Mechanism:

