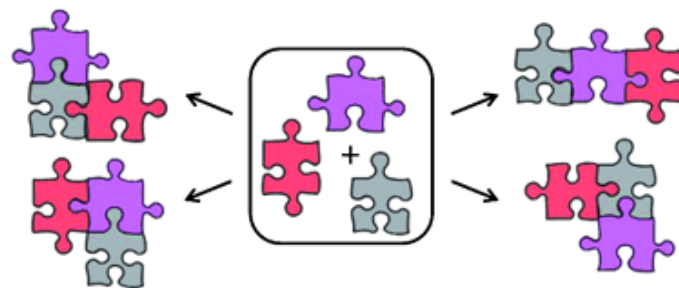
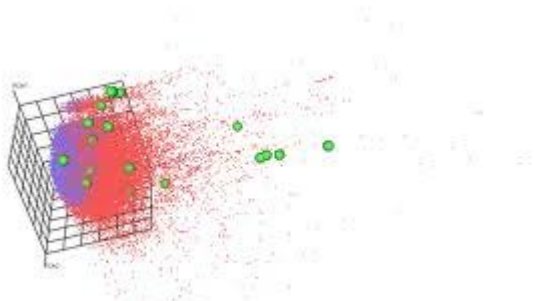


Сучасні методи синтезу та аналізу



Лекція 4:

Хімія молекулярного різноманіття та багатокomпонентні органічні реакції

Викладач:

проф. Чебанов Валентин Анатолійович

E-mail: chebanov@karazin.ua

Група кафедри прикладної хімії на ФБ:

<https://www.facebook.com/groups/applied.chemi/>

ТИПИ РЕАКЦІЙ



Однокомпонентні, одностадійні (наприклад, перегрупування)



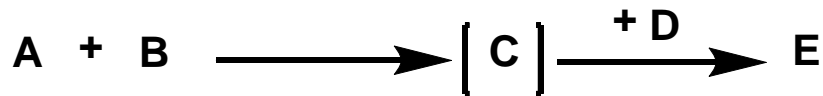
Двокомпонентні, одностадійні



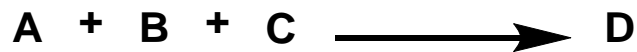
Лінійні (послідовні) – передбачають синтез і виділення проміжних сполук



Однореакторні – передбачають синтез проміжних сполук без їх виділення



Багатокомпонентні



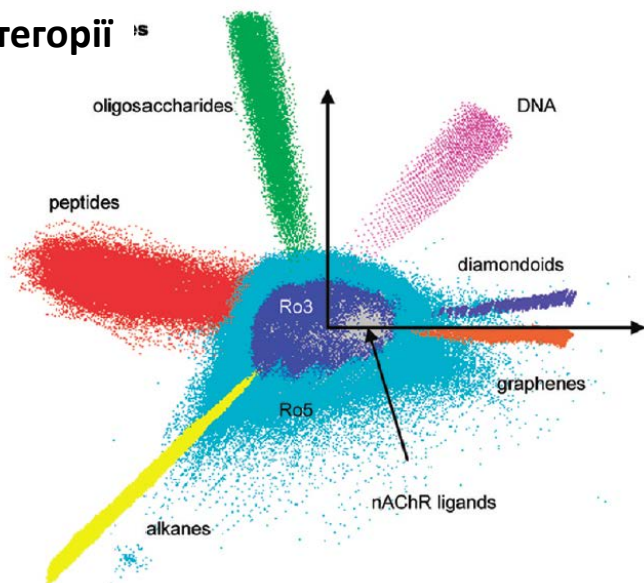
ХІМІЧНИЙ ПРОСТІР

Хімічний простір містить в собі всі можливі (тобто енергетично стабільні) молекули та хімічні сполуки.

Відомий хімічний простір (оцінка)

База	Размер	Ссылка
Reaxys	> 100 M	відомі опубліковані молекули;
ChemSpider	~ 30 M	доступні в базі Royal Society of Chemistry
ZINC	~ 26 M	комерційно доступні малі молекули

Категорії ¹⁵



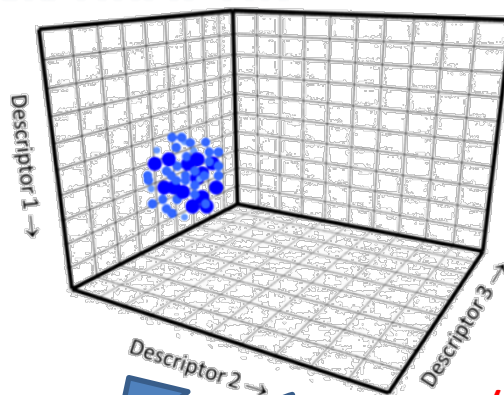
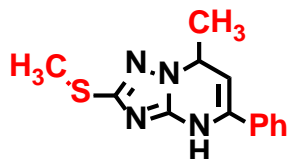
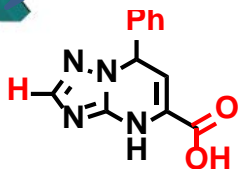
Хімічна бібліотека – набір індивідуальних сполук, їх сумішей у розчині або на твердому носії, який зібрано з певною метою, наприклад для скринінгу властивостей (біологічної дії, спектральних властивостей тощо).

Бібліотеки можуть бути звичайними (сполуки одержані синтетичним шляхом) або віртуальними (сполуки, які потенційно можна одержати).

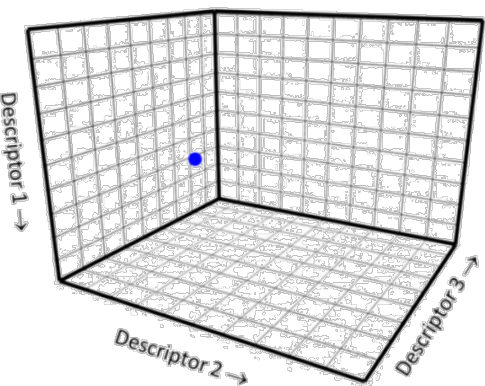
ХІМІЧНИЙ ПРОСТІР

Основний молекулярний скелет

«декорація»
(замісники)

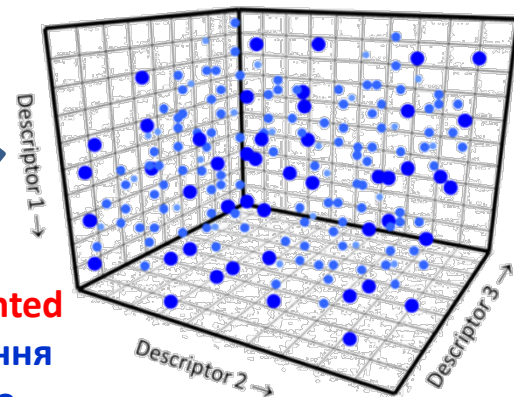


Комбінаторна хімія
(Combinatorial chemistry) – швидкий синтез різних, але структурно близьких сполук



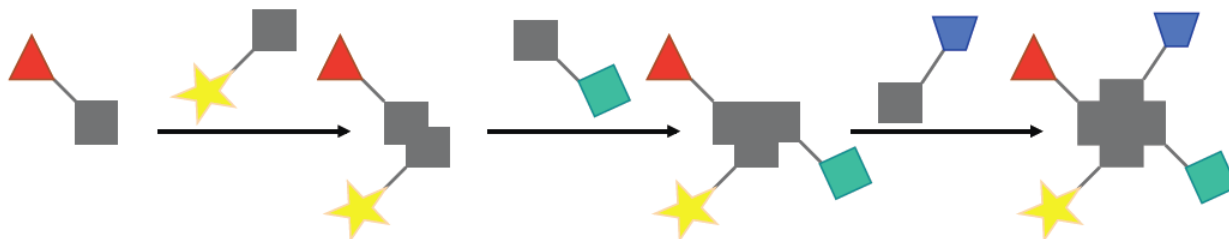
«Звичайний» синтез
(Target oriented synthesis)

Хімія молекулярного різноманіття (Diversity oriented synthesis – DOS) – якомога більш повне заповнення хімічного простору шляхом синтезу структурно несхожих сполук для достовірного встановлення зв'язку між структурою та властивостями

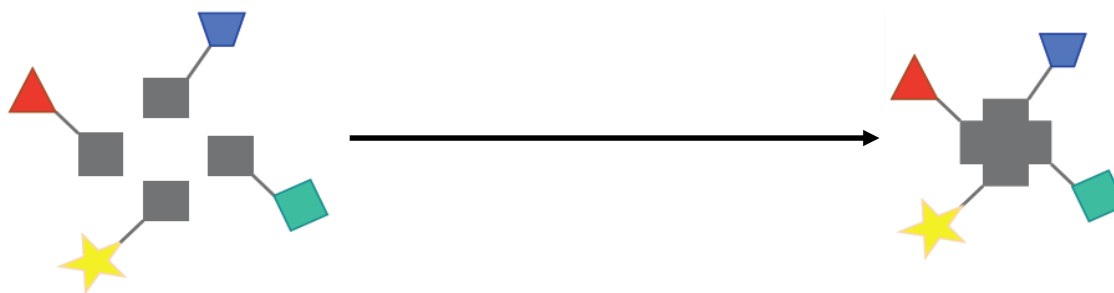


ХІМІЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО РІЗНОМАНІТТЯ

В «традиційному» синтезе точки різноманітності (diversity inputs) вводяться послідовно, в процесі зборки основного скелета:

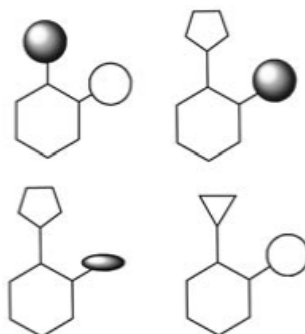


В реакції генерування мультимолекулярного різноманітності (multi diversity generation reaction – MDGR) кілька точок різноманітності формуються одночасно.

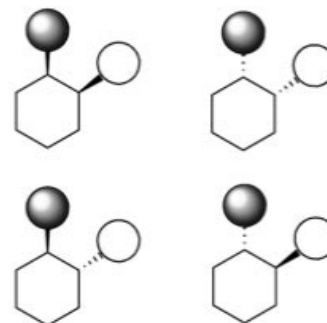


Три основних джерела молекулярного різноманітності:

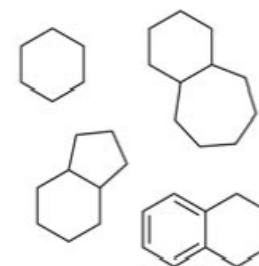
Позиція замісника

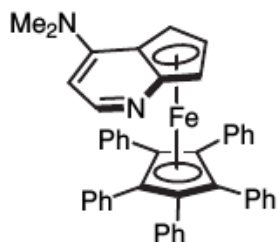


Стереохімія



Молекулярний скелет

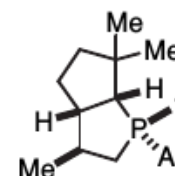




Target-Oriented Synthesis Approach

7 «непростих»
синтетичних кроків
мало точок різноманітності

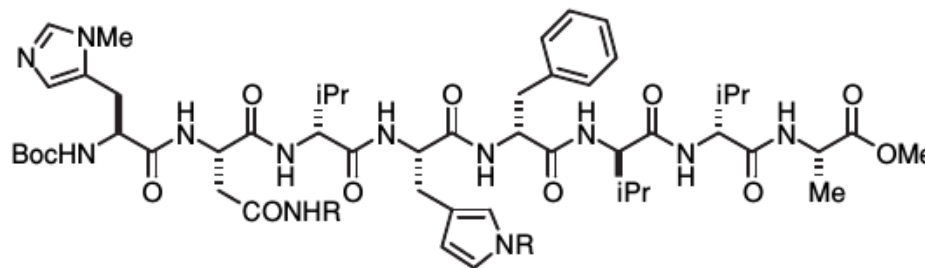
G. Fu *Acc. Chem Res.* **2000**, *33*, 412.
J. Ruble, H. Latham, G. Fu *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492.



9 «непростих»
синтетичних кроків
Точки різноманітності важко модифікувати

E. Vedejs, O. Daugulis
J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 5813.

Diversity-Oriented Synthesis Approach

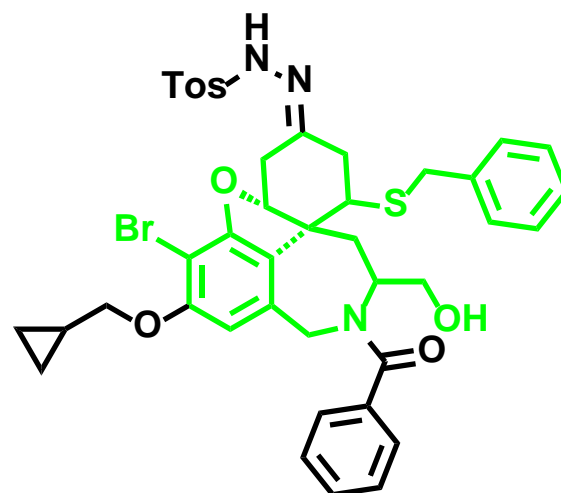
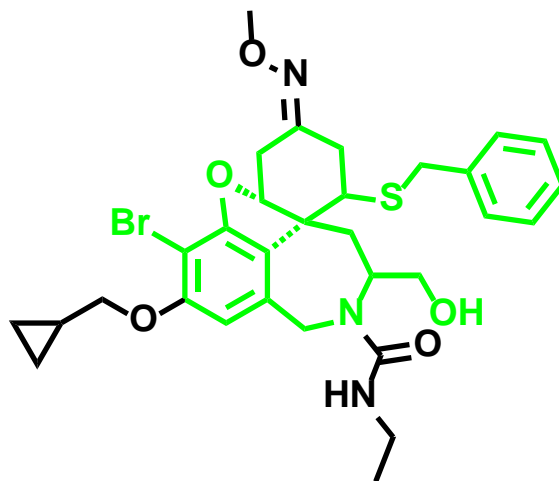
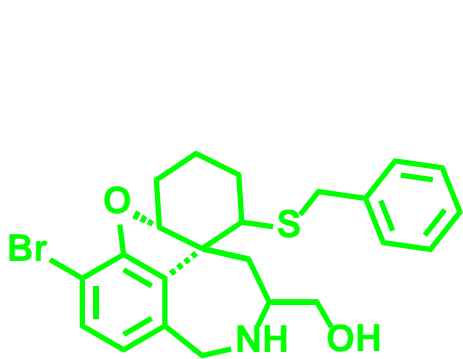
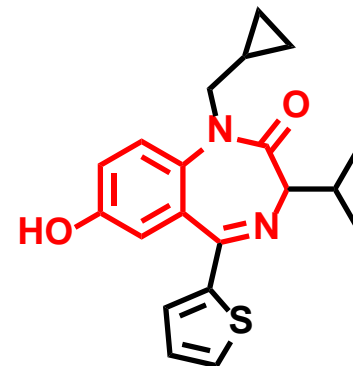
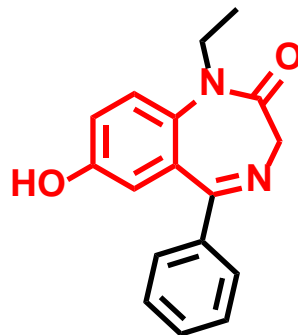
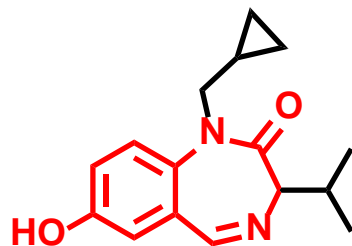
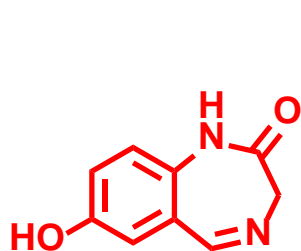


16 легких синтетичних кроків (утворення пептидного зв'язку)
Багато точок різноманітності, які легко модифікувати в процесі «зборки» молекули

G. Copeland and S. Miller *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496.

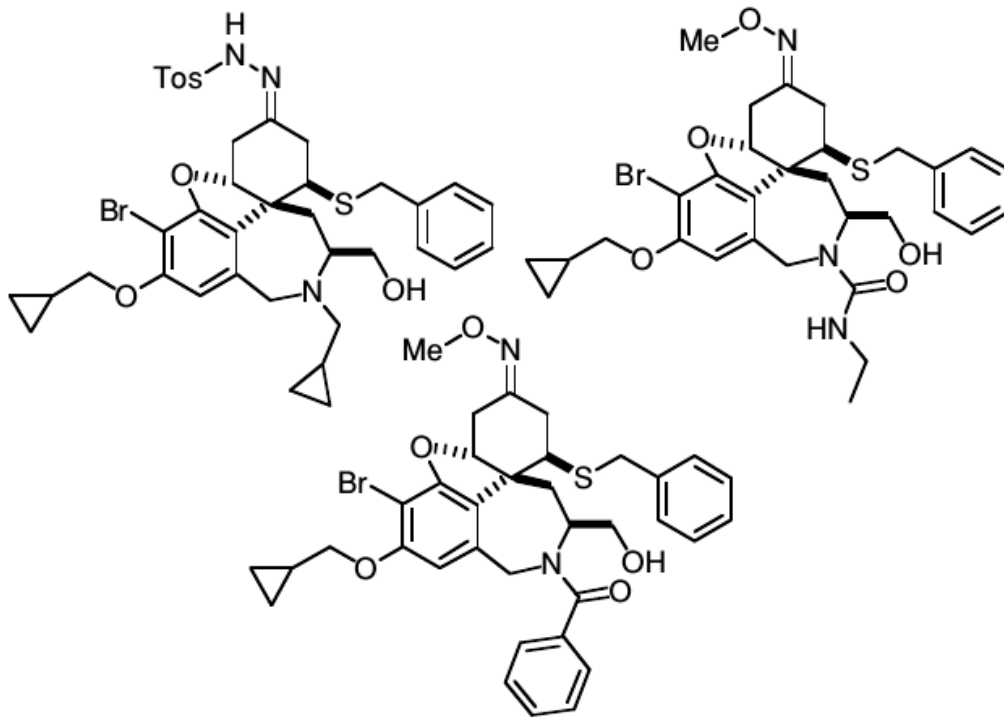
Молекулярний остов (Molecular Framework)

Молекулярний остов (Molecular Framework) – найбільший структурний фрагмент, який повторюється у всіх елементах бібліотеки

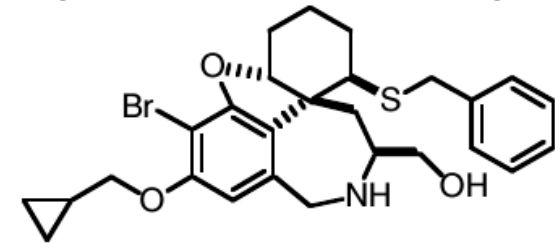


Скеффолд (Scaffold)

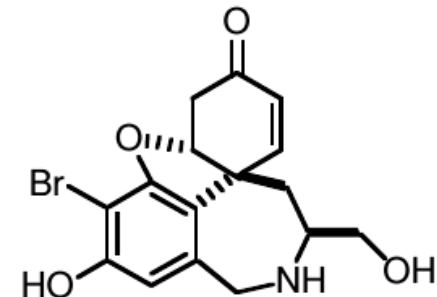
Скеффолд – молекула, яка містить структурний фрагмент кінцевих сполук бібліотеки, з якої шляхом хімічних перетворень вони були отримані



Молекулярний остов не залежить від того, яким шляхом синтезовані сполуки бібліотеки



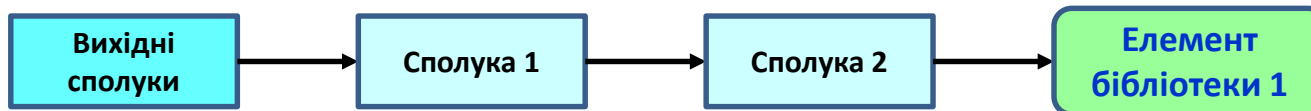
Скеффолд залежить від того, яким чином одержували бібліотеку



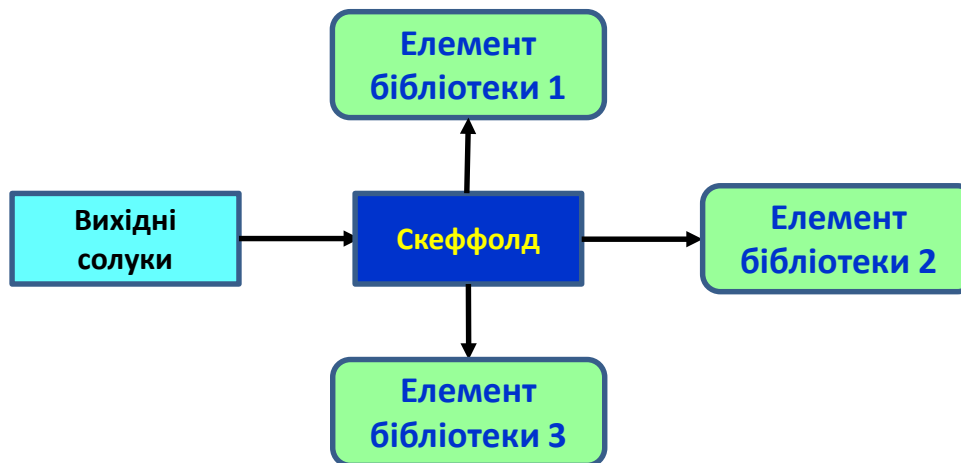
ХІМІЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО РІЗНОМАНІТТЯ

Синтез бібліотек: лінійний, на основі скеффолда і багатокомпонентний

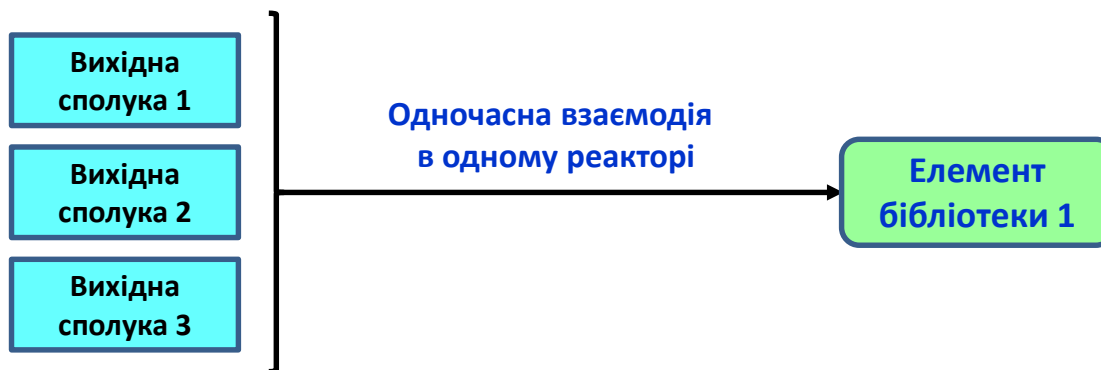
Лінійний синтез елементів бібліотеки



Синтез елементів бібліотеки на основі скеффолда

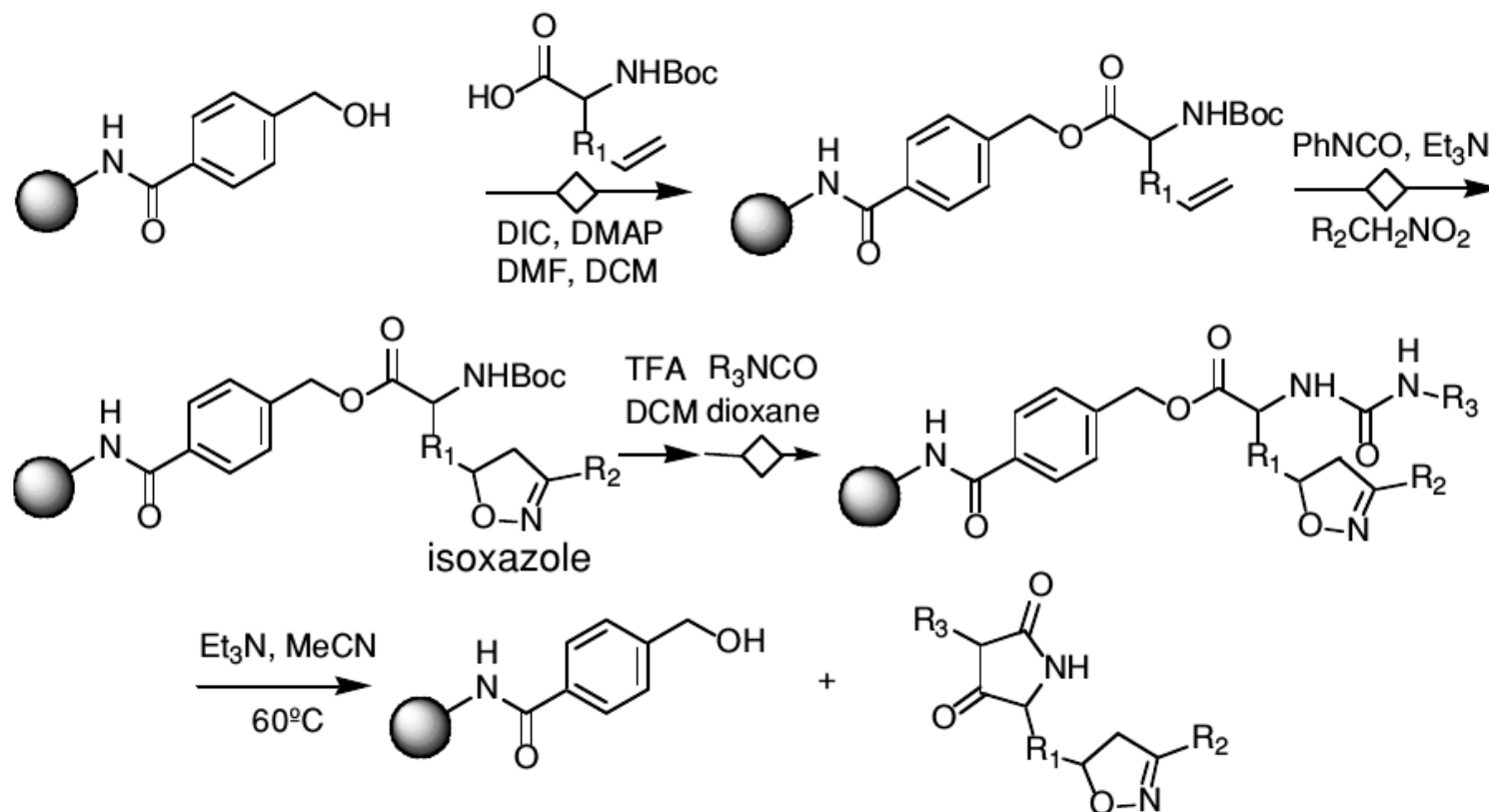


Багатокомпонентний синтез елементів бібліотеки

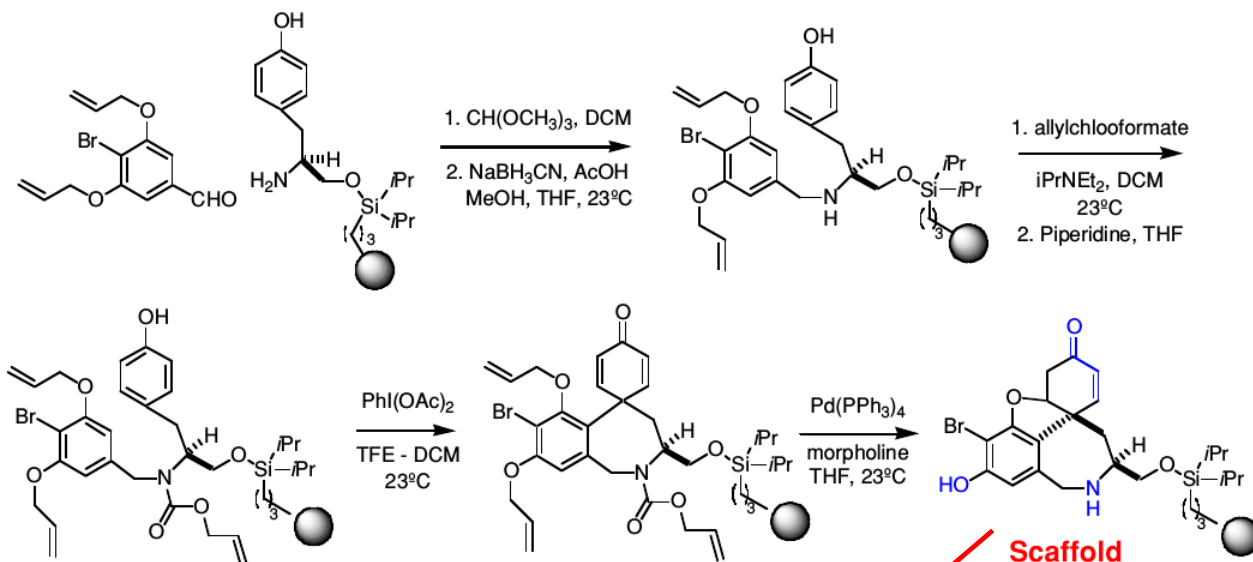


ХІМІЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО РІЗНОМАНІТТЯ

В лінійному варіанте синтезу, кожна синтетичні стадія вносить свій внесок у структурну складність молекулярного основа та у різноманітність замісників

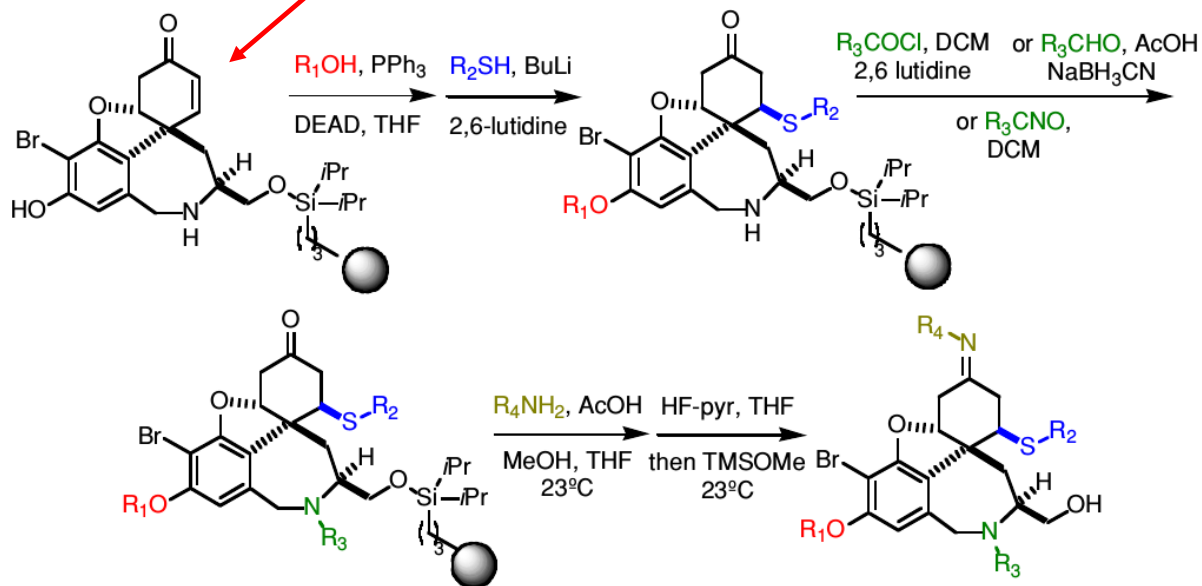


ХІМІЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО РІЗНОМАНІТТЯ



У випадку синтезу на основі скульфолда, структурна складність молекулярного основа формується під час синтезу самого скефолда

Scaffold

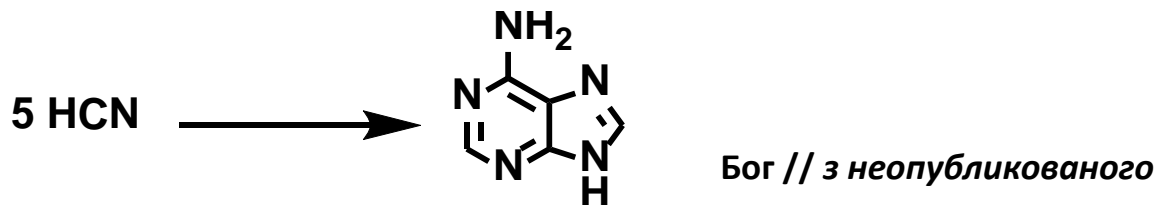


Різноманітність замісників досягається шляхом наступної модифікації скефолда

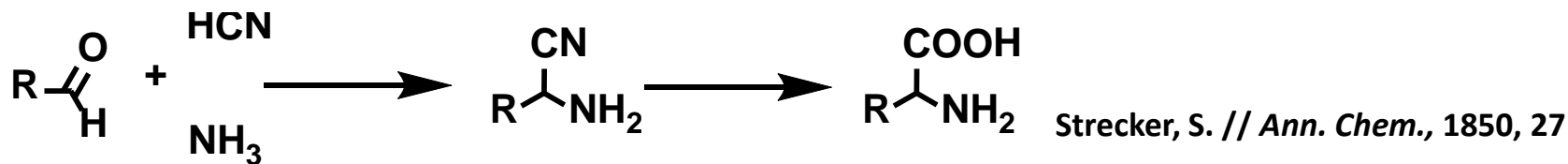
БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ

Багатокомпонентна реакція – каскадний (доміно) процес, який включає одночасну взаємодію щонайменше трьох сполук, які утворюють одну кінцеву сполуку, що містить частини всіх реагентів

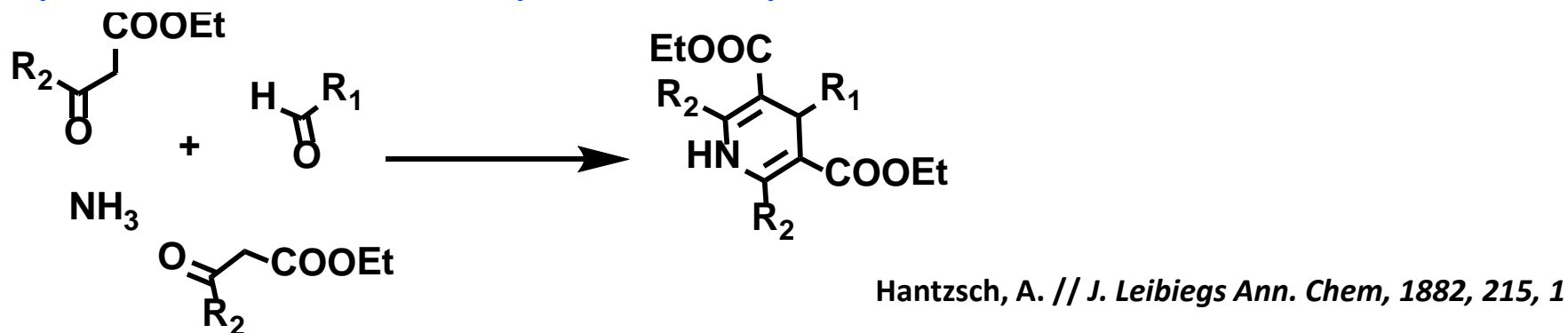
Перша багатокомпонентна реакція – синтез аденіну в природі:



Перша багатокомпонентна реакція в лабораторії – синтез амінокислот по Штрекеру:

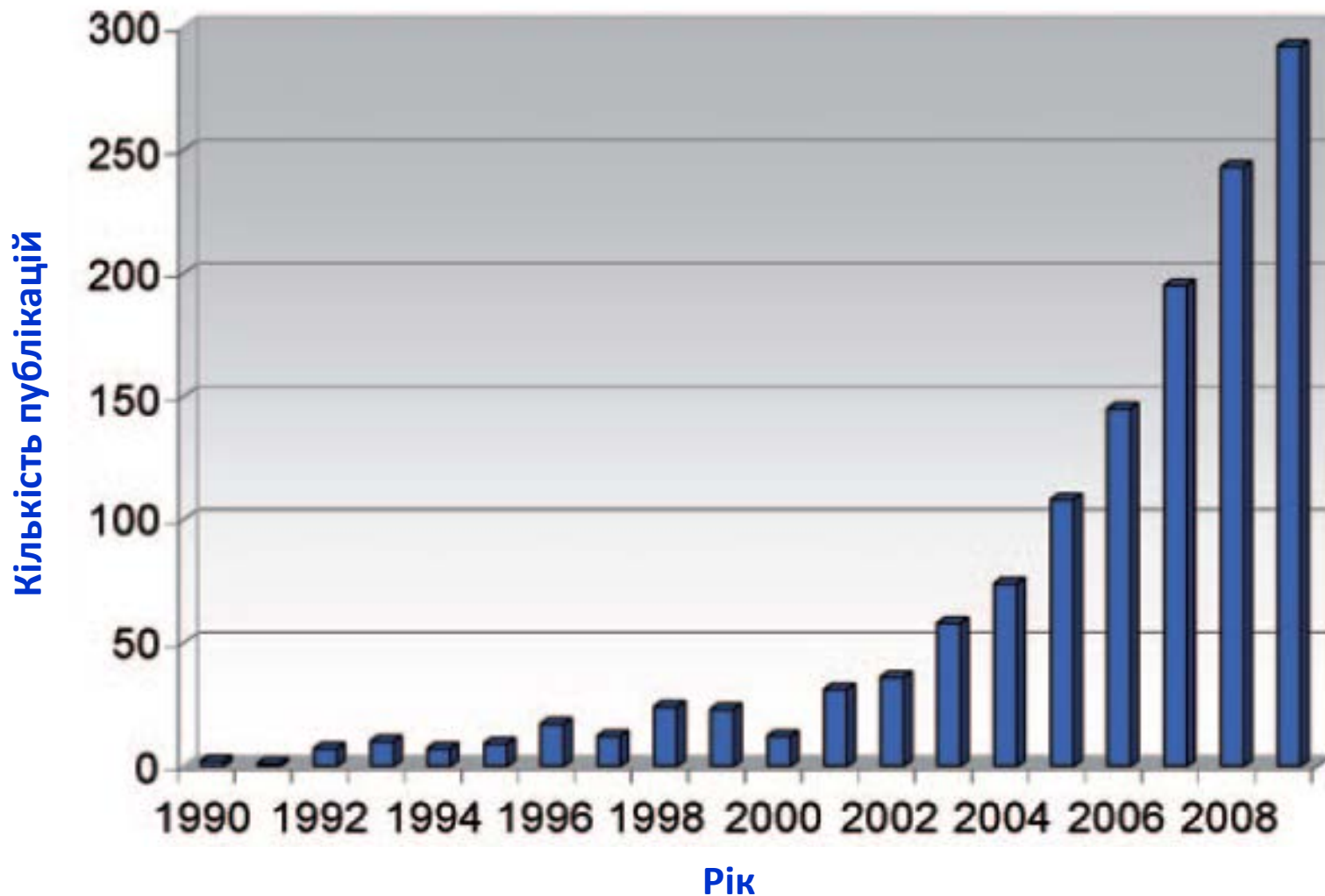


Перша багатокомпонентна гетероциклізація – реакція Ганца:



Реакція Дьобнера – 1887; реакція Біджинеллі – 1893; реакція Пассеріні – 1921; реакція Манніха – 1934; реакція Угі – 1959; ...

БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ



Пошук у базі даних Web of Science (WoS) по ключовій фразі «Multicomponent reaction»

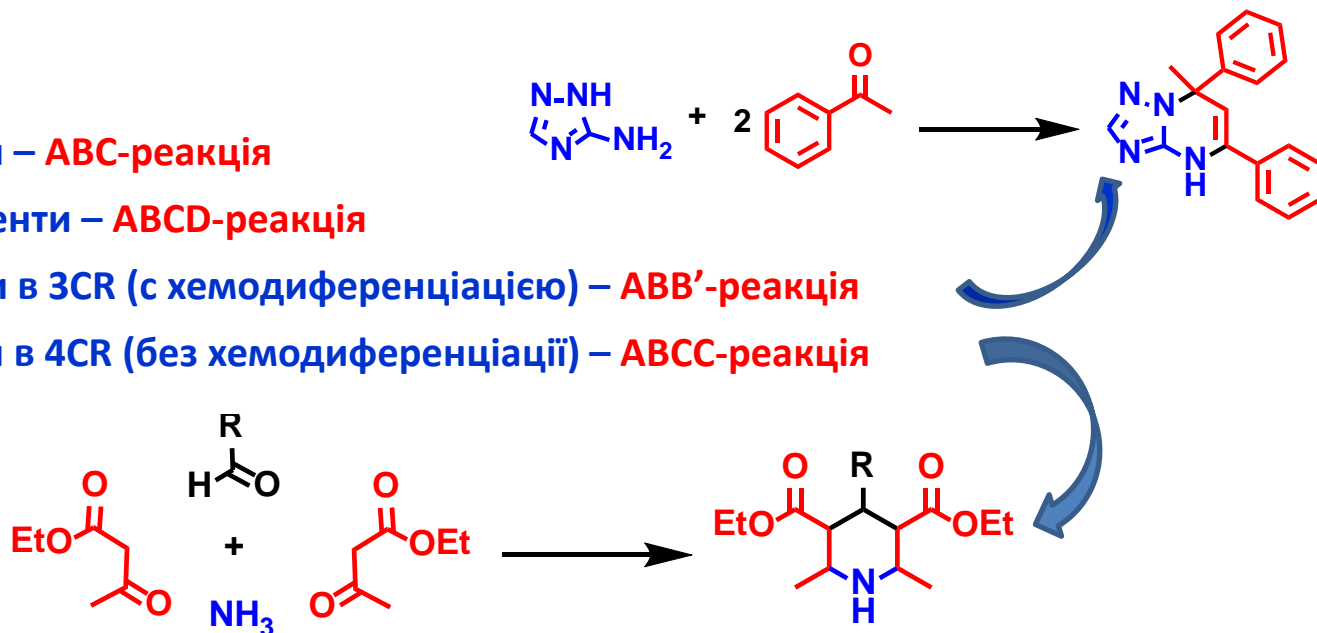
у 2010 р кількість публікацій склав **691**, у 2011 - **856**, у 2012 – **1043**, у 2013 – **1101**, у 2014 – **1380**, у 2015 – **1390**; у 2016 – **1430**; у 2017 – **1497**; у 2018 – **1527**

ПЕРЕВАГИ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЙ

- Складність молекулярного скелету та різноманітність замісників досягається за одну синтетичну стадію завдяки «одночасному» формуванню кількох ковалентних зв'язків і введення кількох замісників
- Молекулярне різноманіття легко досягається варіюванням одного реагенту або кількох реагентів одночасно
- Стратегія керованих багатокомпонентних реакцій дає можливість змінювати молекулярний остов варіюванням умов взаємодії
- Легкість автоматизації
- Зазвичай не потрібно вводити / знімати захисні групи
- Реакції легко перебігають як у розчинах так і на твердих носіях

БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ (КЛАСИФІКАЦІЯ)

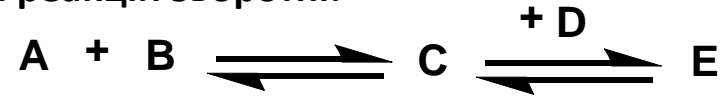
- ✓ Класифікація за іменними реакціями: Ганча, Біджінеллі, Угі, Дьобнера, Робінсона-Шепфа, Манніха, Міхаеля, Пассерині, Петасіса, Грьобке и т.д.
- ✓ За кількістю компонент:
 - трикомпонентні реакції – **3CR (Three Component Reaction)**
 - чотирикомпонентні реакції – **4CR**
 - п'ятикомпонентні реакції – **5CR**
 -
- ✓ За кількістю точок різноманітності, що утворюються:
 - одна точка різноманітності – **1DIR (One Diversity Input Reaction)**
 - дві точки різноманітності – **2DIR**
 - три точки різноманітності – **3DIR**
 - ...
- ✓ За типом реагентів:
 - три різних реагенти – **ABC-реакція**
 - чотири різних реагенти – **ABCD-реакція**
 - два різних реагенти в 3CR (с хемодиференціацією) – **ABV'-реакція**
 - три різних реагенти в 4CR (без хемодиференціації) – **ABCC-реакція**
 - ...



БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ (КЛАСИФІКАЦІЯ)

✓ За зворотністю стадій:

- **тип I** – всі елементарні стадії реакцій зворотні:



- **тип II** – остання елементарна стадія реакції, що веде до продукту, незворотна:

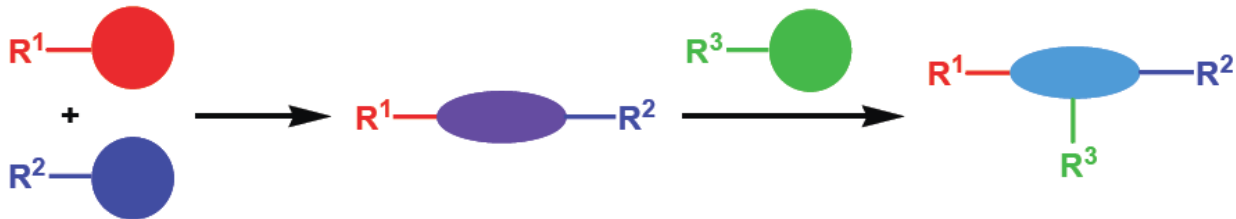


- **тип III** – всі елементарні стадії реакцій незворотні:

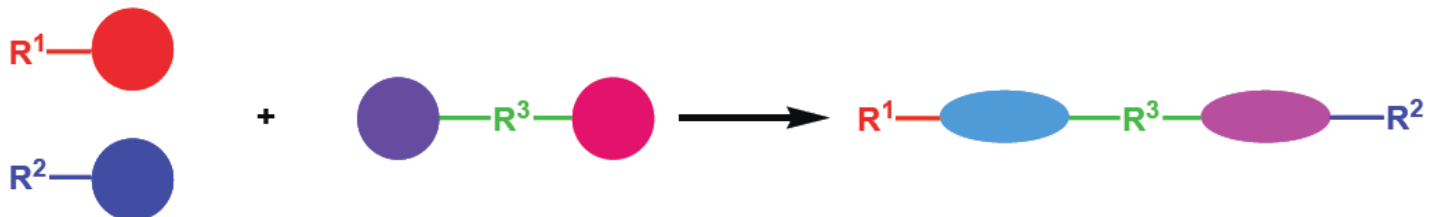


✓ За розташуванням точок різноманітності:

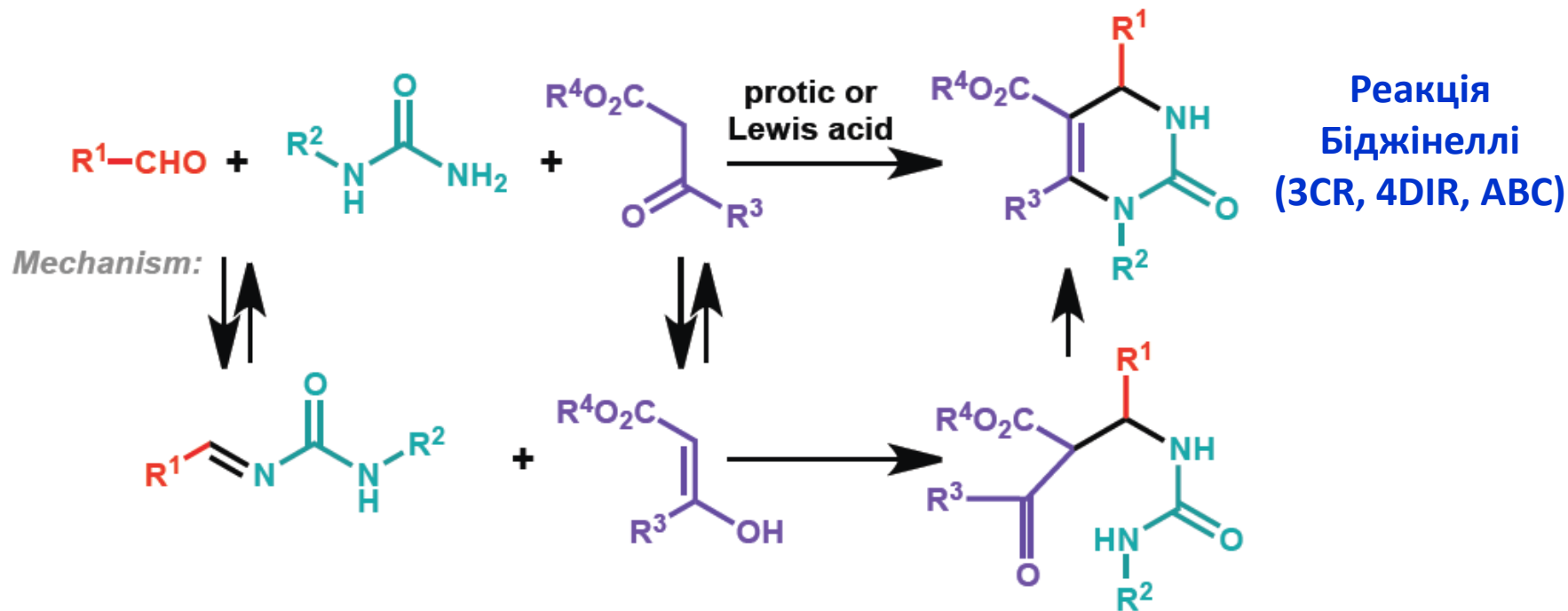
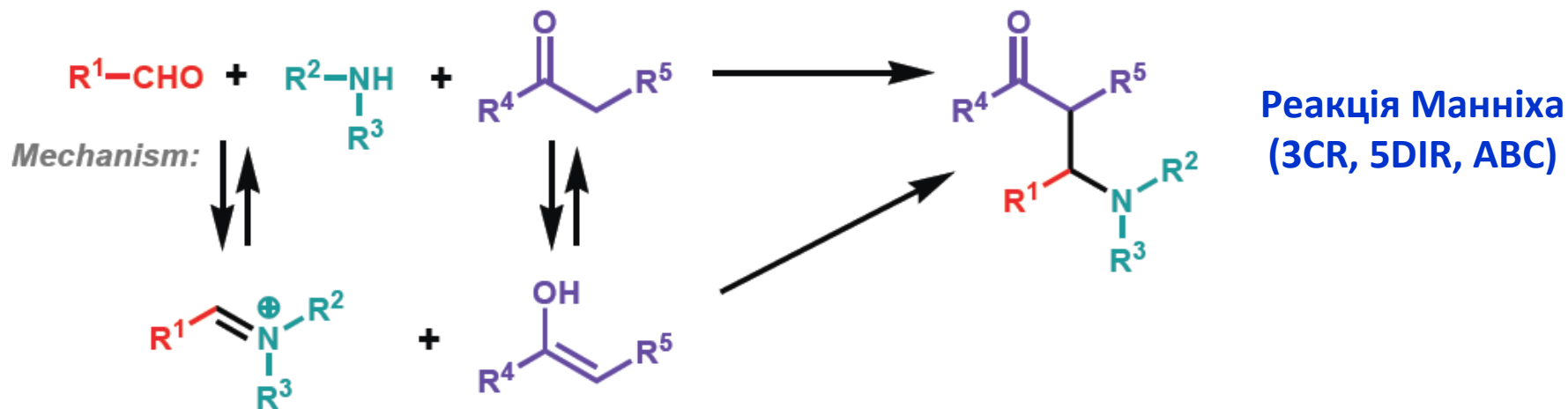
- **тип A** – точки різноманітності комбінуються в одному фрагменті:



- **тип B** – одна з точок різноманітності формується як місток між двома фрагментами, що містять інші точки різноманітності:

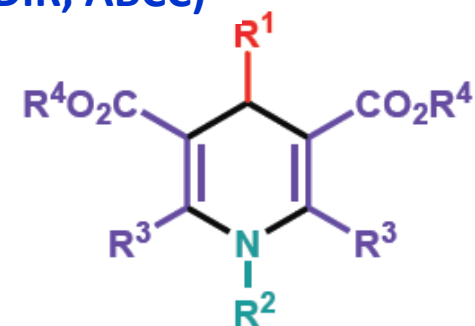


ПРИКЛАДИ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЙ

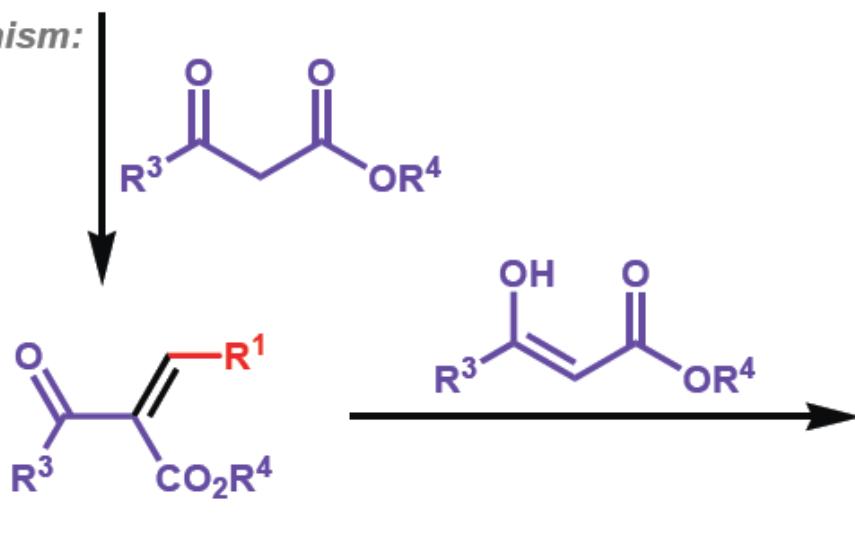


ПРИКЛАДИ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЙ

Реакція Паала-Кнорра при $R^2 \neq H$
(4CR, 5DIR, ABCC)



Mechanism:



Реакція Ганча при $R^2 = H$
(4CR, 4DIR, ABCC)

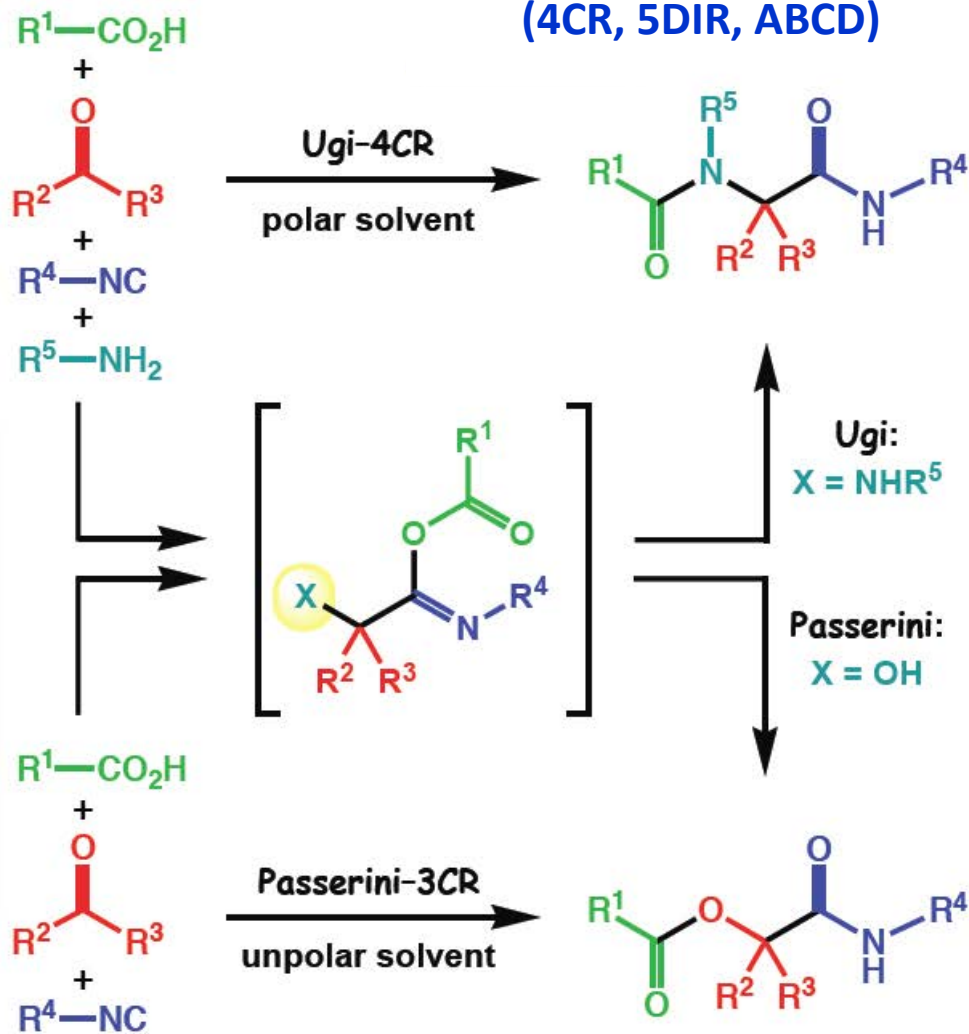
ПРИКЛАДИ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЙ



"Ugi corner"
(Firenze)

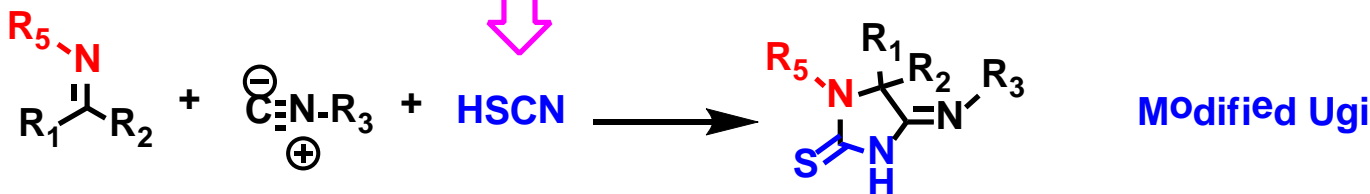
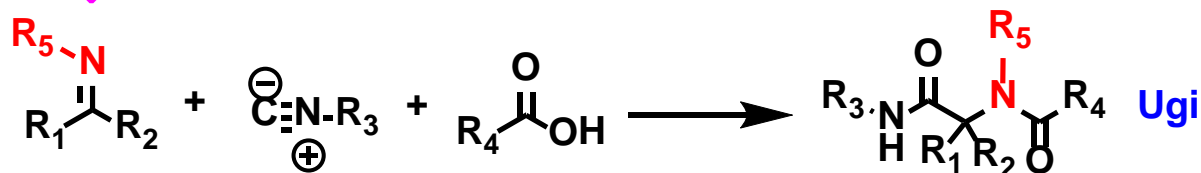
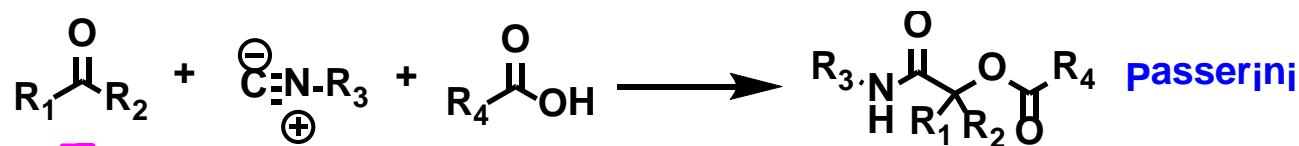
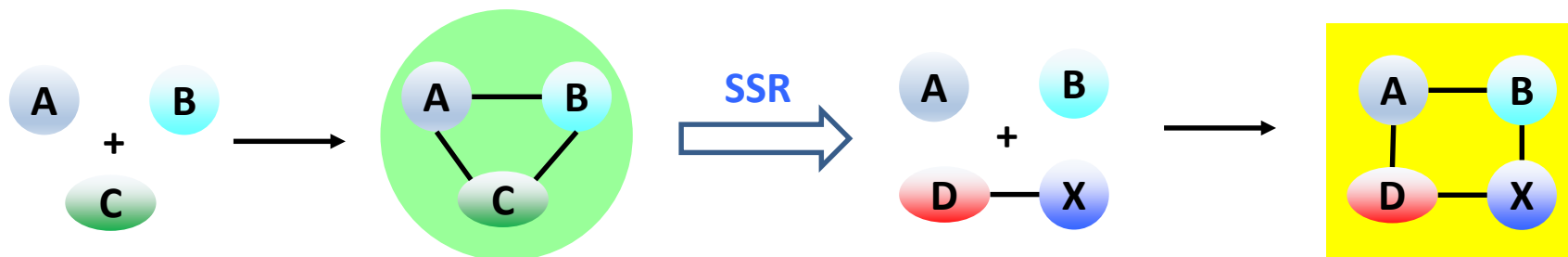
Реакція Пассеріні (3CR, 4DIR, ABC)

Реакція Угі – комбінація реакцій
Пассеріні і Шиффа
(4CR, 5DIR, ABCD)



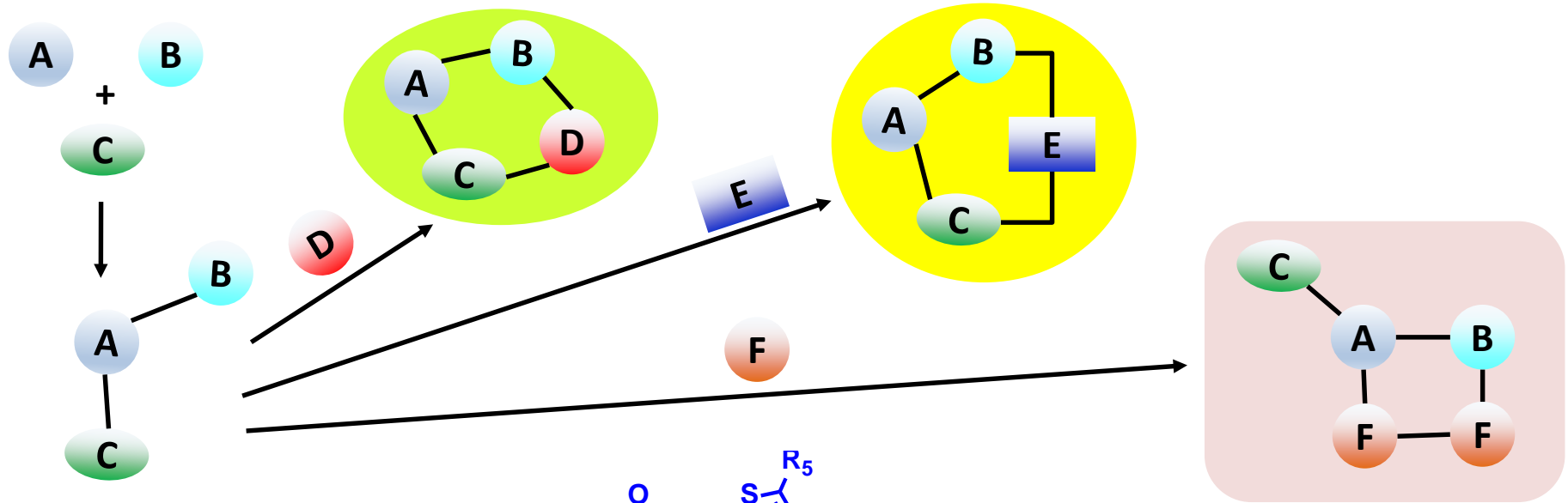
СТРАТЕГІЇ ДИЗАЙНУ НОВИХ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЙ

✓ Заміна одного реагенту (Single Reactant Replacement – SSR):

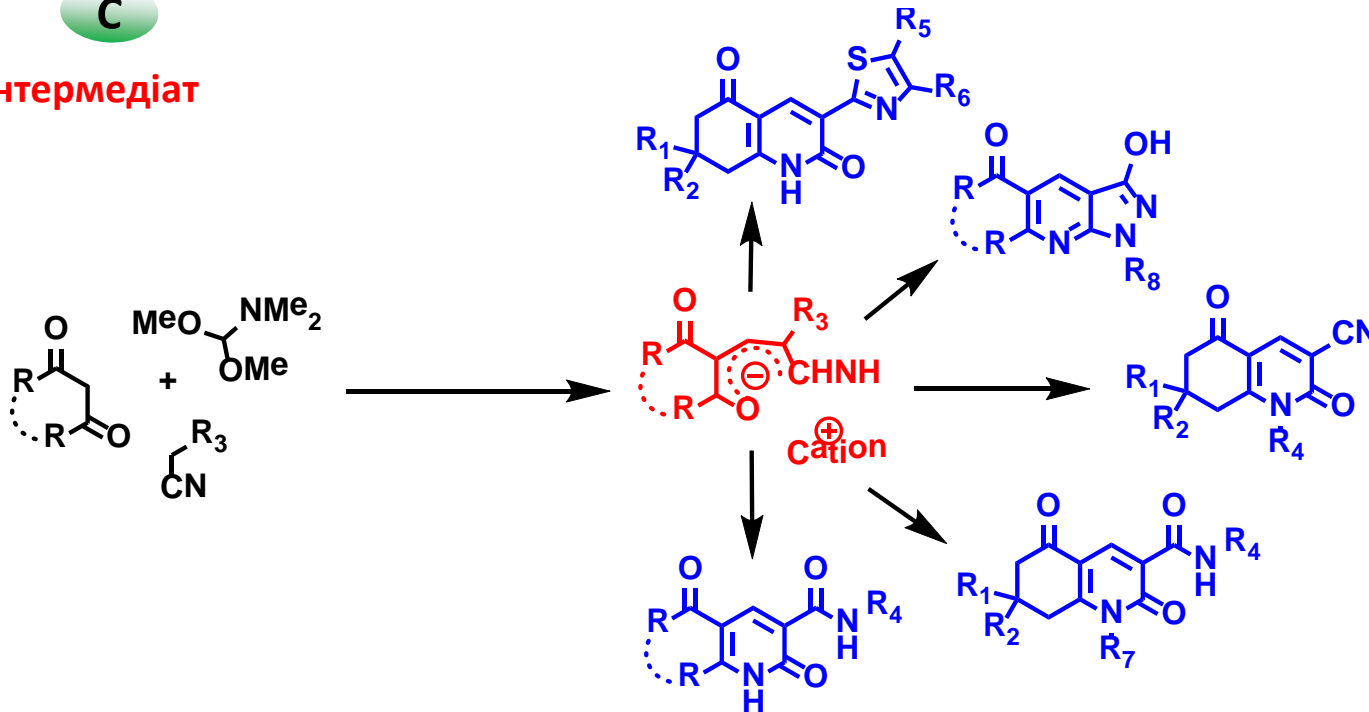


СТРАТЕГІЇ ДИЗАЙНУ НОВИХ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЙ

✓ Блочні реакційні послідовності (Modular Reaction Sequences – MRS):

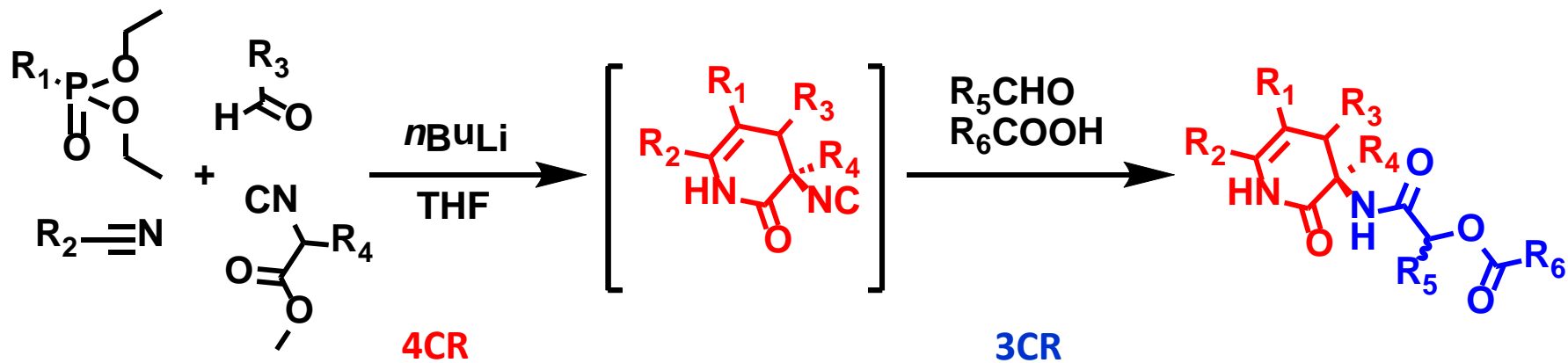
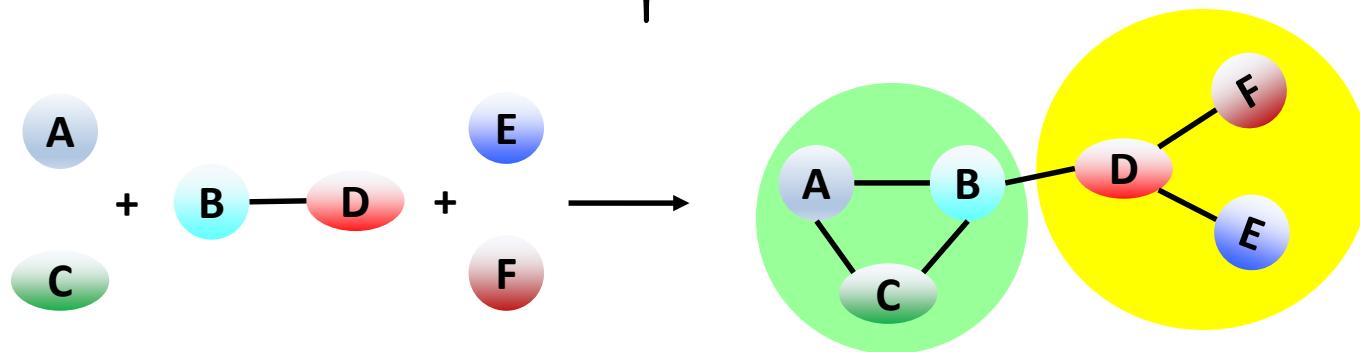
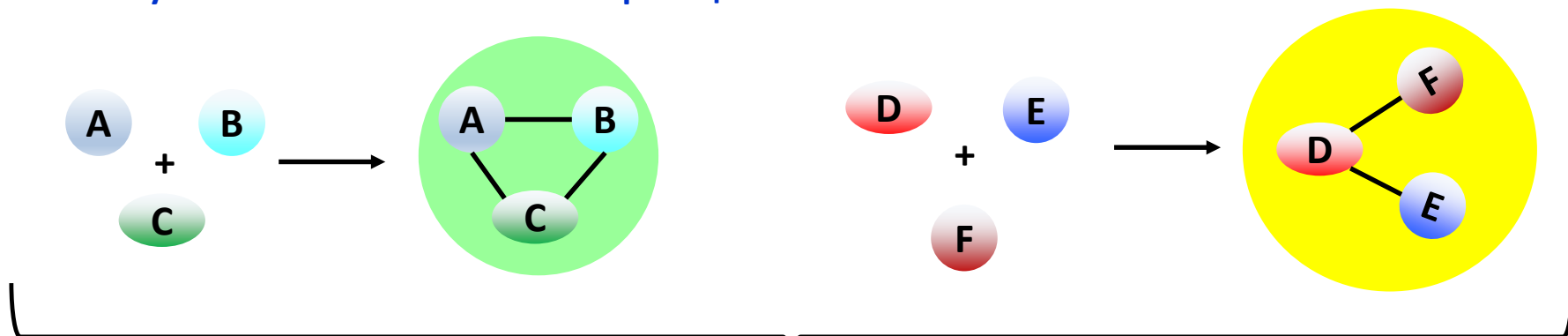


Інтермедіат



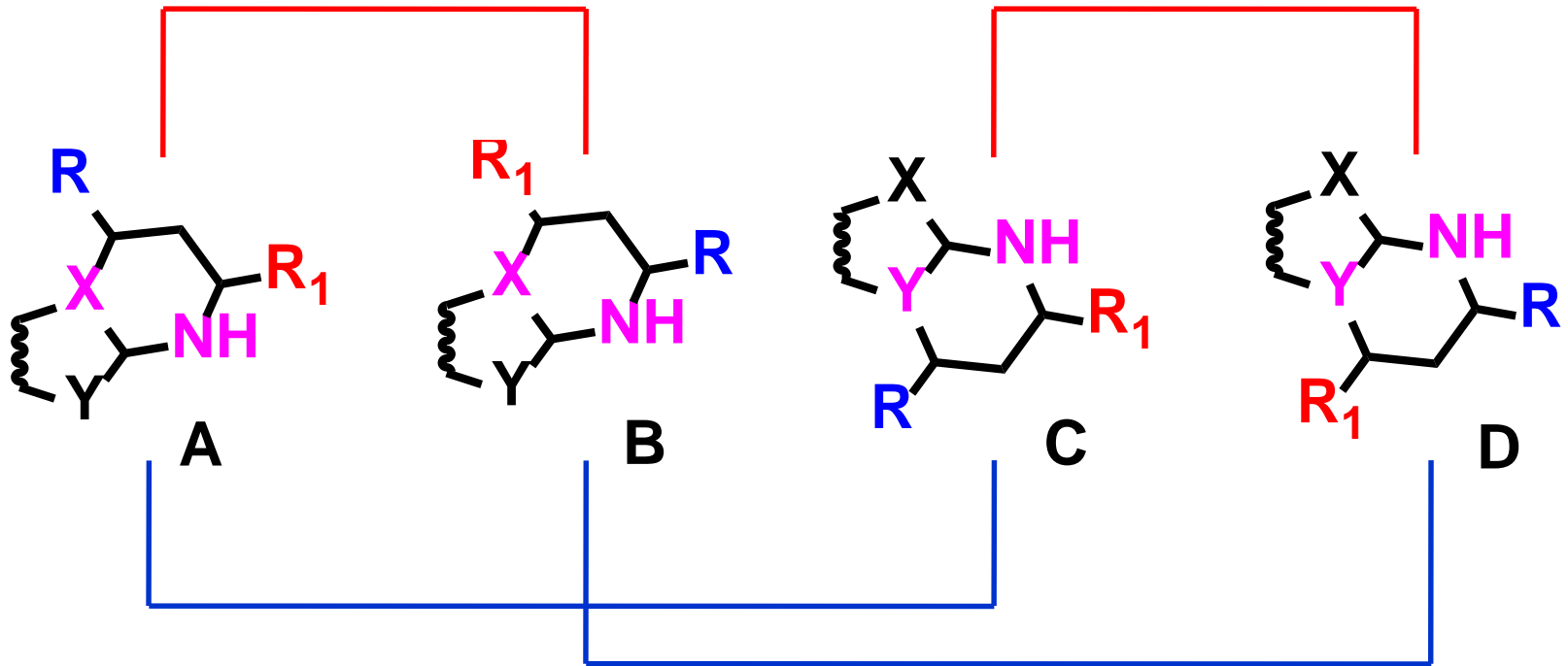
СТРАТЕГІЇ ДИЗАЙНУ НОВИХ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЙ

✓ Комбінування багатоконпонентних реакцій:



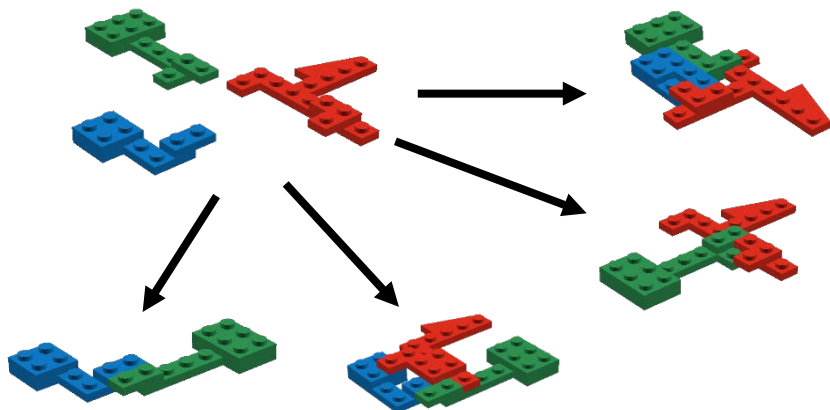
ПОЗИЦІЙНІ І РЕГІОІЗОМЕРИ

Позиційні ізомери – один молекулярний остов, але різне розташування замісників

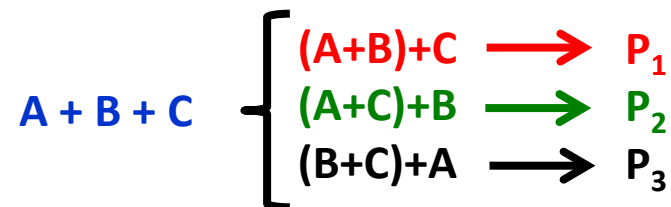


Регіоізомери – різні молекулярні основи, які утворені за участю альтернативних реакційних центрів

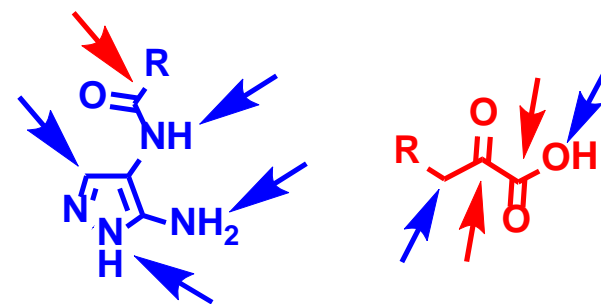
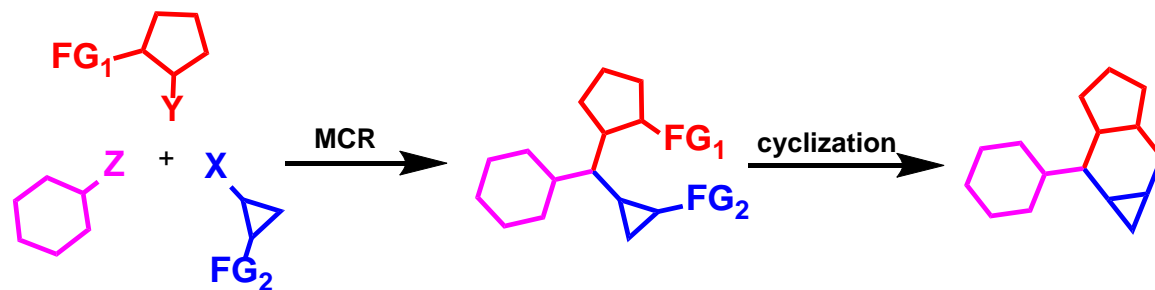
СТРАТЕГІЯ ХЕМО- І РЕГІОКЕРОВНИХ РЕАКЦІЙ CONDITIONS-BASED DIVERGENCE STRATEGY



Реалізація різних каскадів двокомпонентних стадій:



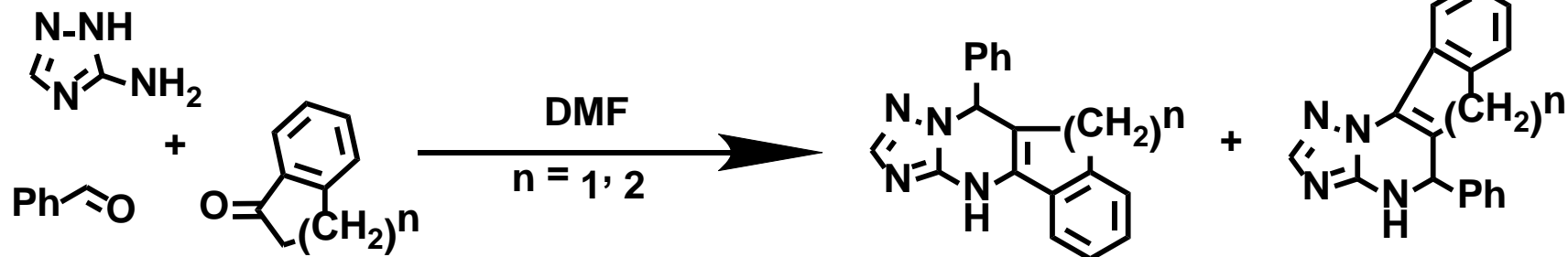
Наявність кількох реакційних центрів в реагентах :



Пост-циклізація

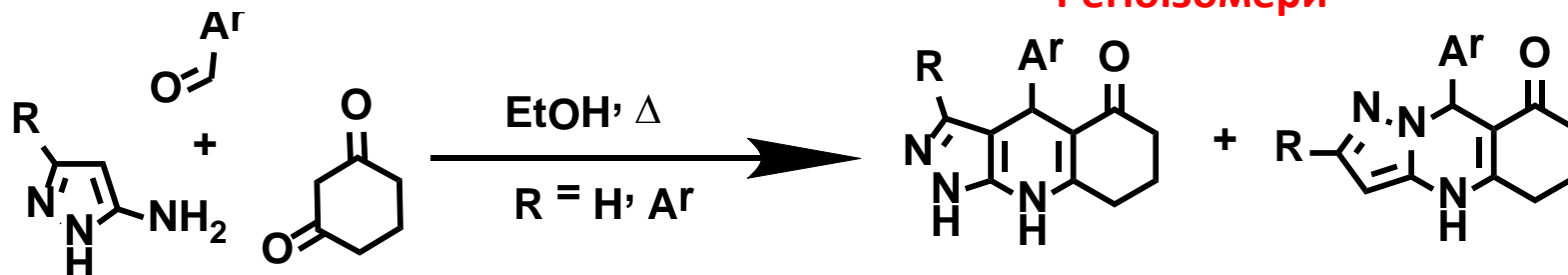
БАГАТОВЕКТОРНІСТЬ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЙ

Позиційні ізомери



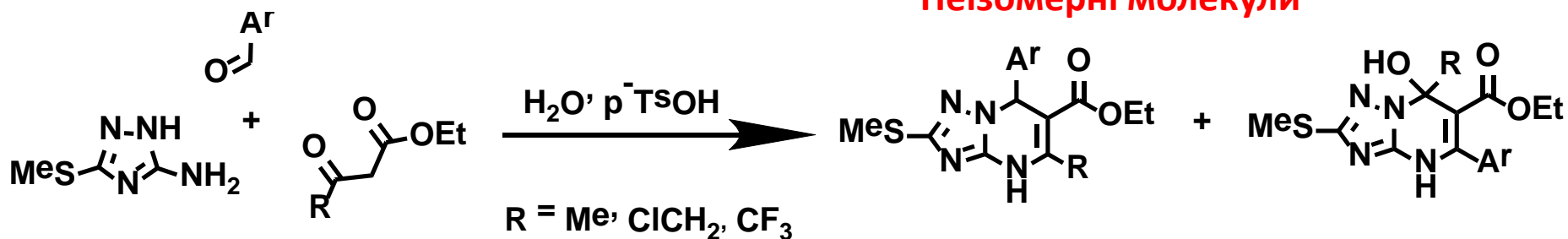
S.M. Desenko, V.D. Orlov, N.V. Getmanskii, O.V. Shishkin, S.V. Lindeman, Yu.T. Struchkov // *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1993, 29, 406

Регіоізомери



I. Drizin, M. W. Holladay, L. Yi, H. Q. Zhang, S. Gopalakrishnan, M. Gopalakrishnan, K. L. Whiteaker, S. A. Buckner, J. P. Sullivan, W. A. Carroll // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 12, 1481

Неізомерні молекули

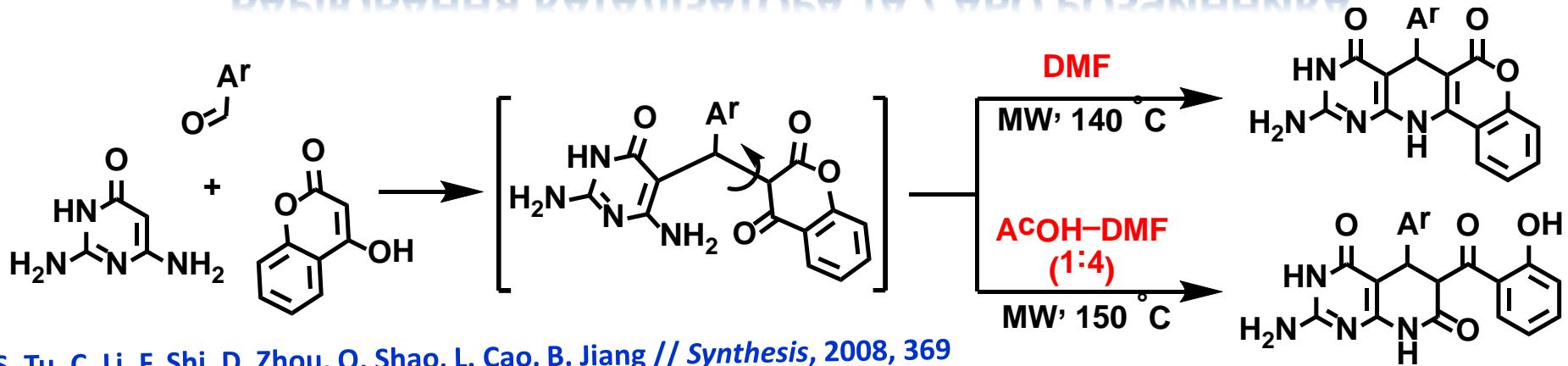


Q. Chen, L.-L. Jiang, C.-N. Chen, G.-F. Yang, // *J. Heterocyclic Chem.*, 2009, 46, 139

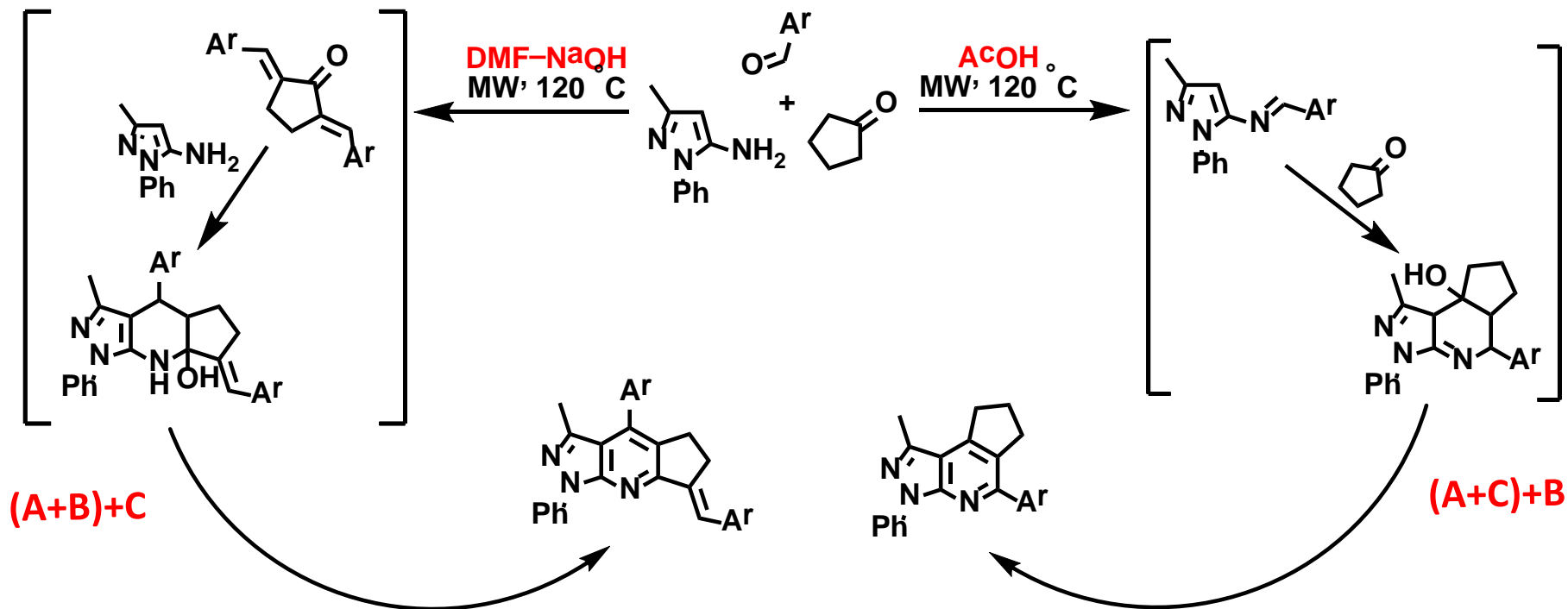
КОНТРОЛЬ СЕЛЕКТИВНОСТІ ОРГАНІЧНИХ РЕАКЦІЙ

- Використання різних розчинників та / або каталізаторів;
- варіювання температури, тиску та інших фізичних параметрів реакцій;
- використання різних методів активації – термічний нагрів, фотохімія, МХ, УЗ тощо;
- модифікація структури (захисні та активуючі групи, стерічно навантажені замісники тощо);
- Примусова реалізація того чи іншого каскаду елементарних стадій (здебільшого як однореакторні або послідовні реакції)
- ...

ВАРІЮВАННЯ КАТАЛІЗАТОРА ТА / АБО РОЗЧИННИКА

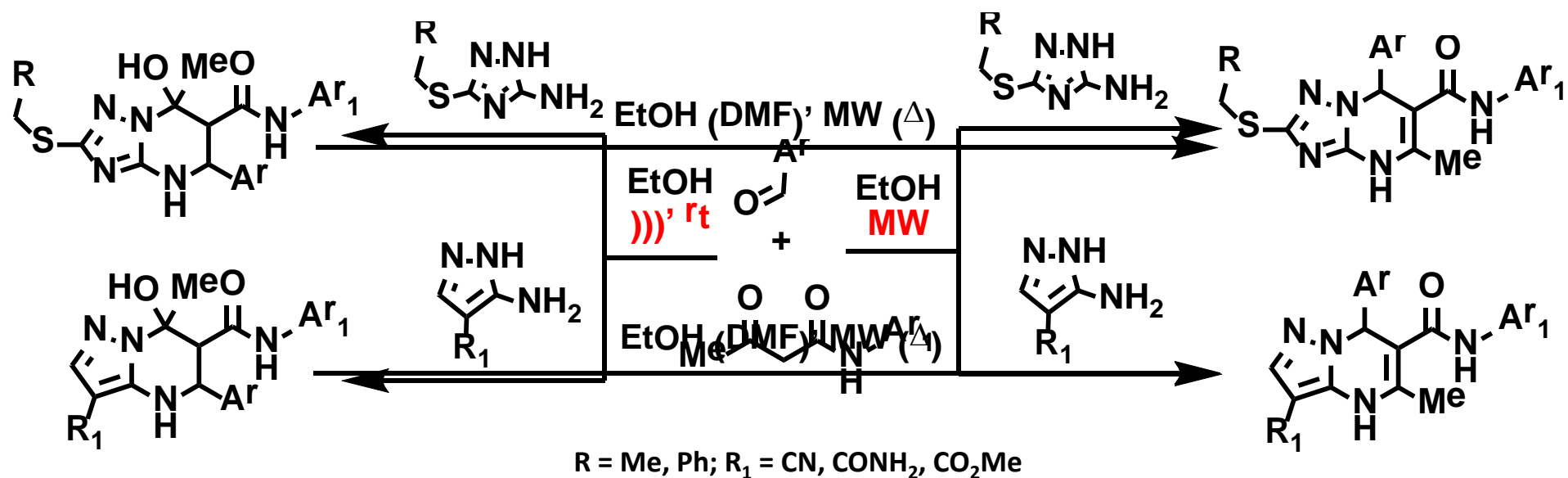
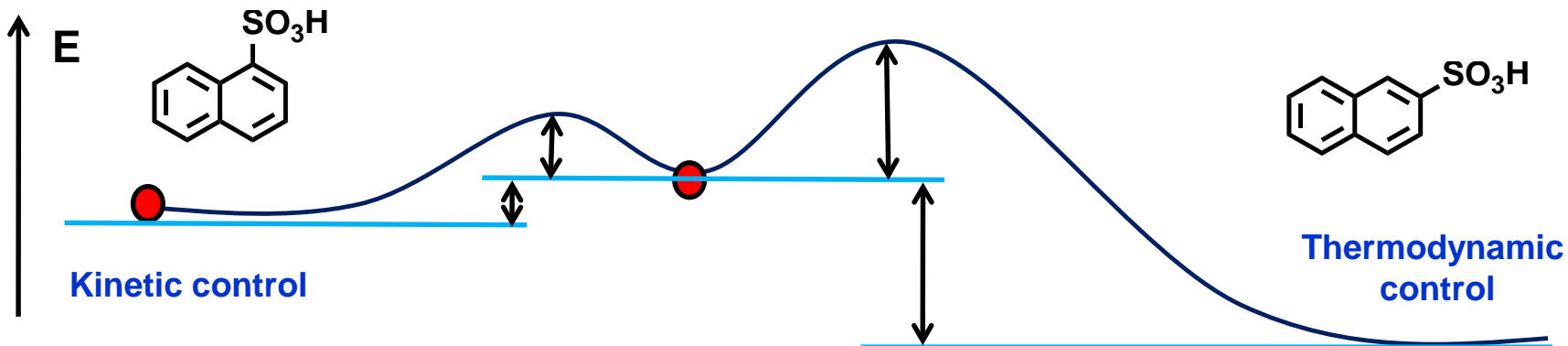


S. Tu, C. Li, F. Shi, D. Zhou, Q. Shao, L. Cao, B. Jiang // *Synthesis*, 2008, 369



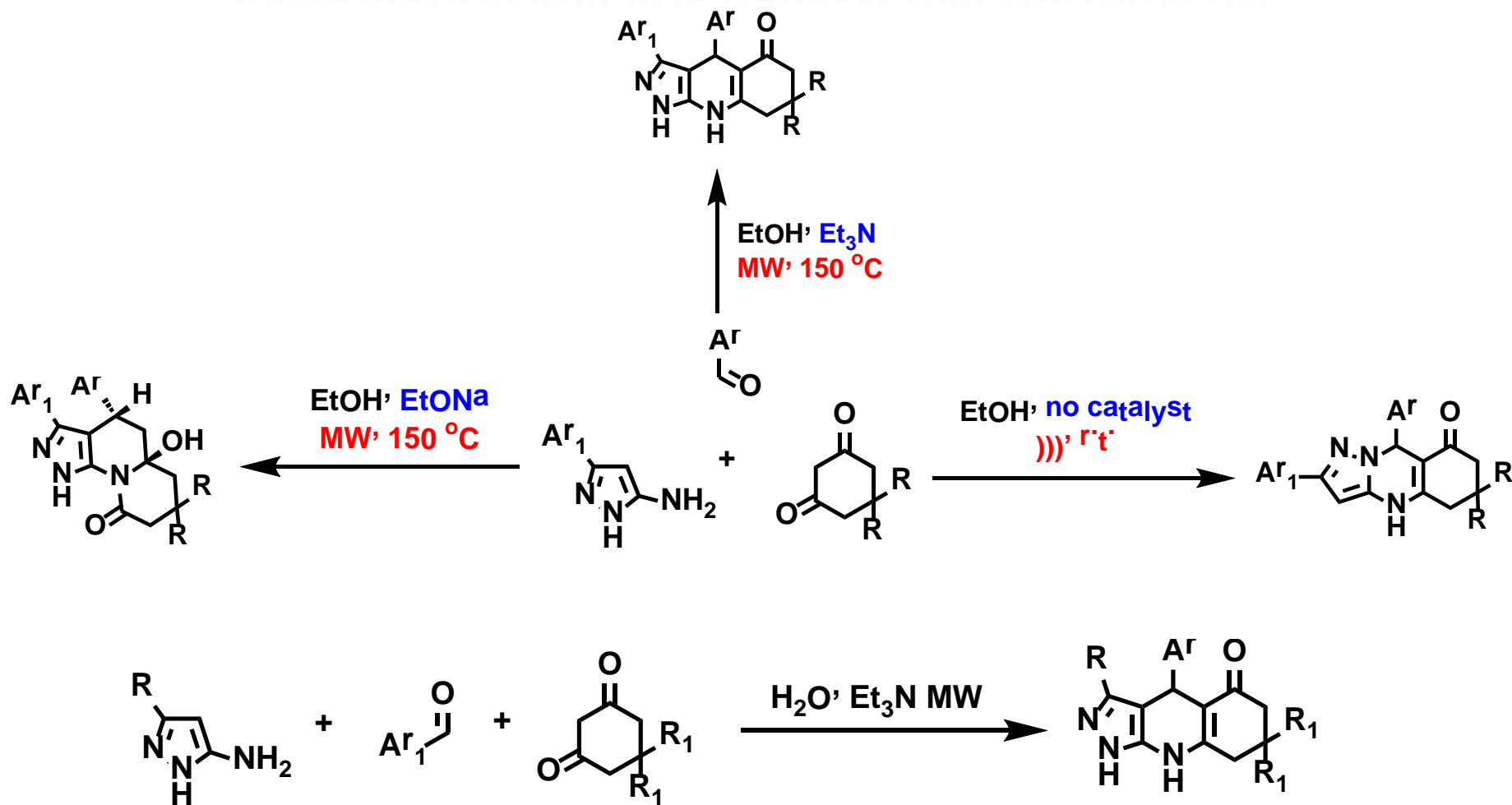
S.-L. Wang, Y.-P. Liu, B.-H. Xu, X.-H. Wang, B. Jiang, S.-J. Tu. // *Tetrahedron*, 2011, 67, 9417

КІНЕТИЧНИЙ І ТЕРМОДИНАМІЧНИЙ КОНТРОЛЬ РЕАКЦІЙ



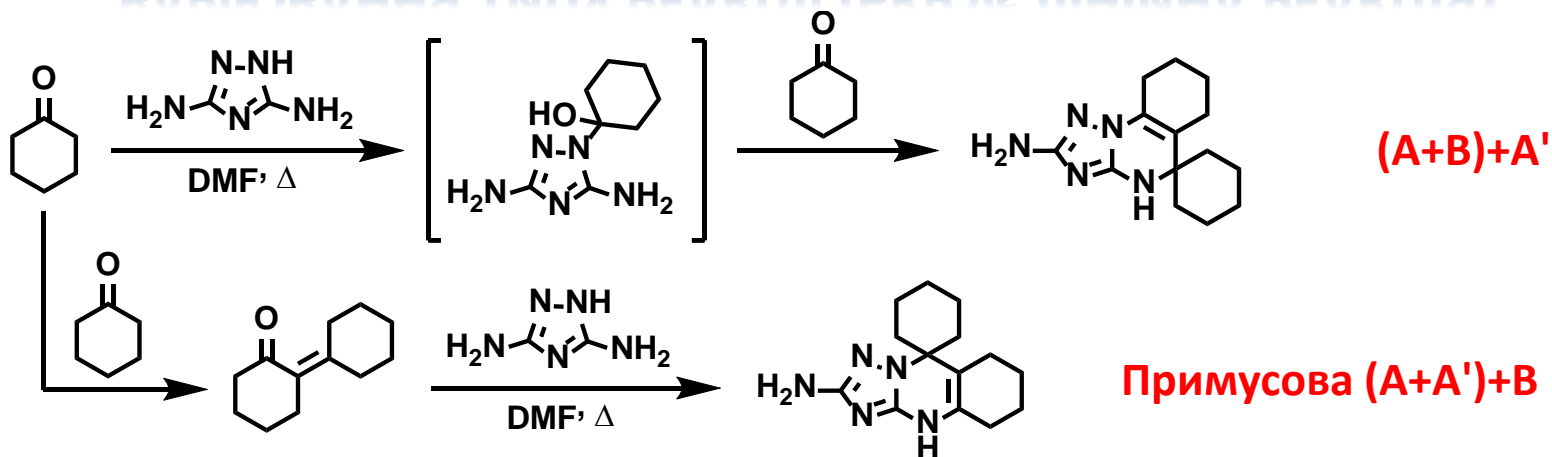
- V.A. Chebanov, E.A. Muravyova, S.M. Desenko, V.I. Musatov, I.V. Knyazeva, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, C.O. Kappe // *J. Comb. Chem.*, 2006, 8, 427
- E.A. Muravyova, S.M. Desenko, R.V. Rudenko, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, Yu.V. Sen'ko, E.V. Vashchenko, V.A. Chebanov // *Tetrahedron*, 2011, 67, 9389

ВАРІЮВАННЯ КІЛЬКОХ ПАРАМЕТРІВ ОДНОЧАСНО

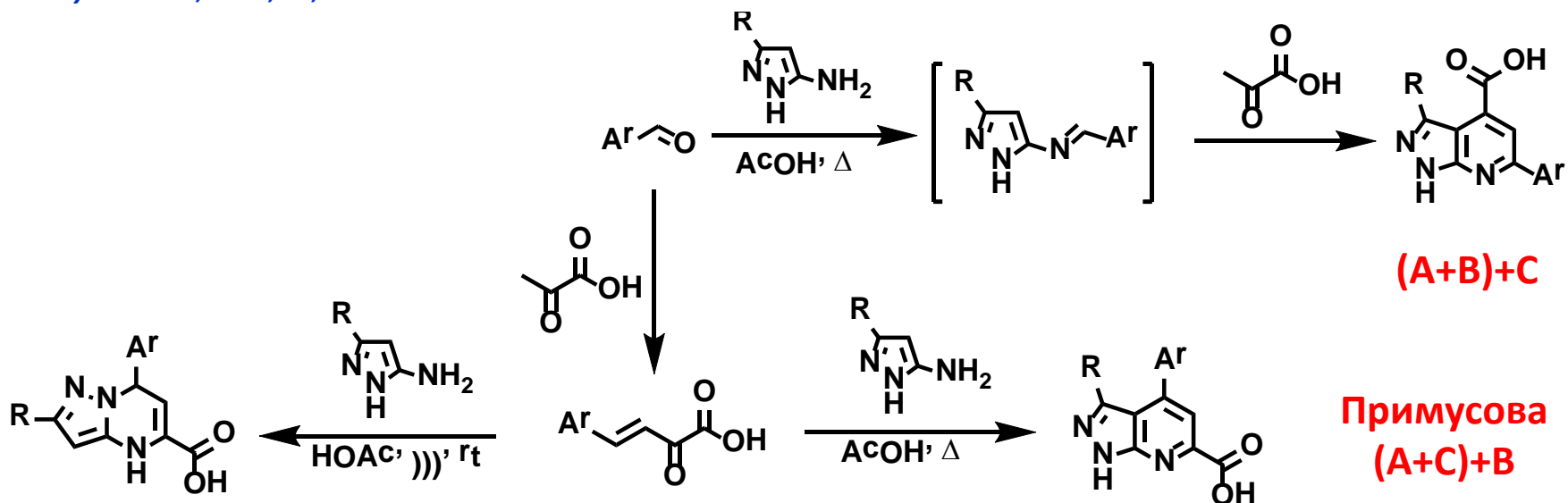


- V.A. Chebanov, V.E. Saraev, S.M. Desenko, V.N. Chernenko, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, K.M. Kobzar, C.O. Kappe // *Org. Lett.*, 2007, 9, 1691
- V.A. Chebanov, V.E. Saraev, S.M. Desenko, V.N. Chernenko, I.V. Knyazeva, U. Groth, T. Glasnov, C.O. Kappe // *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 5110
- A. Yu. Andriushchenko, S. M. Desenko, V. N. Chernenko, V. A. Chebanov // *J. Heterocycl. Chem.*, 2011, 48, 365

ВАРІЮВАННЯ ТИПУ РЕАКЦІЇ (БКР vs ЛІНІЙНА РЕАКЦІЯ)

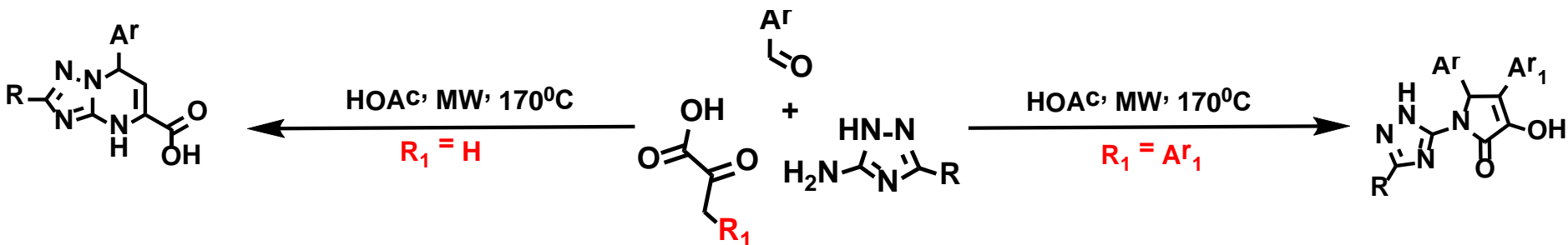


- S.M. Desenko, V.D. Orlov, J. Estrada // *Chem. Heterocycl. Comp.*, 1990, 999
- V.M. Chernyshev, D.A. Khoroshkin, A.N. Sokolov, V.A. Taranushich, E.S. Gladkov, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, S.M. Desenko // *J.Heterocycl. Chem.*, 2008, 45, 1419

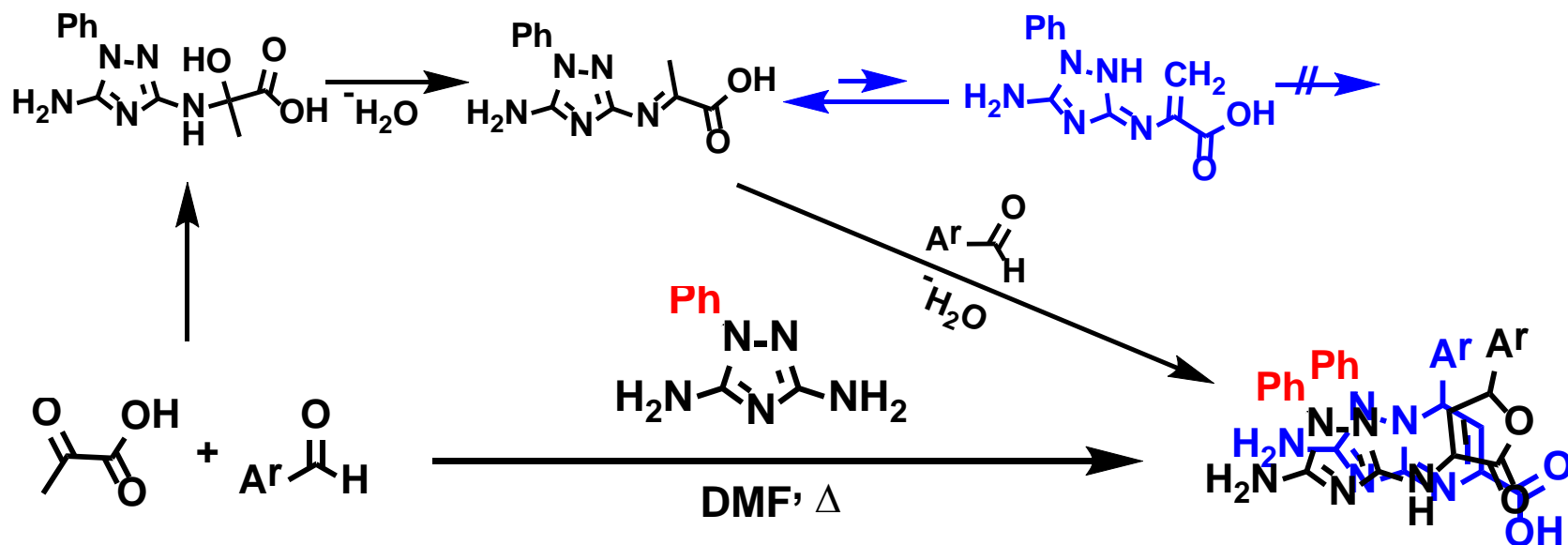


- V.A. Chebanov, Ya.I. Sakhno, S.M. Desenko, V.N. Chernenko, V.I. Musatov, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, C.O. Kappe // *Tetrahedron*, 2007, 63, 1229
- V.A. Chebanov, Ya.I. Sakhno, S.M. Desenko // *Ultrason. Sonochem.*, 2012, 19, 707

ВПЛИВ СТРУКТУРНИХ ФАКТОРІВ



Ya.I. Sakhno, S.M. Desenko, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, D.O. Sysoyev, U. Groth, C.O. Kappe, V.A. Chebanov // *Tetrahedron*, 2008, 64, 11041



Ya.I. Sakhno, S.M. Desenko, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, V.I. Musatov, V.A. Chebanov // *Synthesis*, 2011, 1120

