

ХИМИЧЕСКАЯ КОМБИНАТОРИКА И КОМБИНАТОРНАЯ ХИМИЯ

Бабаев Е.В.

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова

DOI 10.55959/MSU012444-6-2026-22-52-76

В этой статье речь пойдёт о двух аспектах развития химии в связи с математикой. Во-первых, мы поговорим о математической химии или, скорее, о химической математике, а именно о приложениях нечисленных комбинаторных методов к химии. Во-вторых, мы скажем несколько слов о развитии комбинаторной химии, которую ещё можно назвать сочетательной химией, и синтезах обширных серий веществ. Оба новых направления науки стремительно возникли на рубеже веков, прошли период плодоношения и упадка, и в обеих областях мне довелось поучаствовать.

Алгебра и гармония в химических приложениях

Говоря о математизации науки, чаще всего имеют в виду лишь сугубо прагматическое использование вычислительных методов, забывая меткое высказывание А.А. Любищева о математике как не столько служанке, сколько царице всех наук. Именно уровень математизации выводит ту или иную науку в категорию точных – если подразумевать под этим не использование точных количественных оценок, а высокий уровень абстрагирования, свободу оперирования понятиями, относящимися к категориям нечисленной математики. (Подробнее на эту тему можно почитать обзор автора [1].)

Среди методов такой «качественной математики», нашедших эффективное применение в химии, главная роль принадлежит множествам, группам, алгебрам, топологическим конструкциям и, в первую очередь, графам – наиболее общему методу изображения химических структур. Возьмем, например, четыре точки, произвольно расположенные на плоскости или в пространстве, и соединим их между собой тремя чёрточками, (называемыми рёбрами). Мы получим лишь две возможные структуры-графа, различающиеся между собой взаимным расположением связей: один граф, похожий на буквы «П» или «И», и другой граф, похожий на буквы «Т», «Э» или «У». Если же вместо четырёх абстрактных точек взять четыре атома углерода, а вместо чёрточек – химические связи между ними, то два указанных графа будут соответствовать двум возможным изомерам бутана – нормального и изостроения.

Чем вызван всё нарастающий интерес химиков к теории графов, этому причудливому, но весьма простому языку точек и чёрточек? Граф обладает тем замечательным свойством, что он остаётся неизменным при любых деформациях структуры, не сопровождающихся разрывом связей между её элементами; его рёбра представляют собой как бы гнущиеся и растягиваемые резинки. Структуру графа можно исказить, полностью лишив её симметрии в обычном понимании; тем не менее у графа останется симметрия в топологическом смысле, определяемая одинаковостью, взаимозаменяемостью концевых вершин. Учитывая эту скрытую симметрию, можно предсказать на основе структур бутана и изобутана число различных изомерных аминов, получаемых заменой атомов углерода на атомы азота. Графы позволяют использовать простые физические соображения и для понимания закономерностей типа «структура – свойство».

Другая, несколько неожиданная идея – выразить с помощью чисел структурные качества графов (например, степень их разветвлённости). Интуитивно мы чувствуем, что изобутан более разветвлён, чем нормальный бутан; количественно это можно выразить, скажем, тем, что в молекуле изобутана трижды повторяется структурный

фрагмент пропана, а в нормальном бутане – лишь дважды. Это структурное число (называемое топологическим индексом Винера) удивительно хорошо коррелирует с такими характеристиками предельных углеводородов, как температура кипения или теплота сгорания. В последнее время появилась своеобразная мода на изобретение различных топологических индексов, их уже набралось более двадцати; а манящая простота делает этот пифагорейский метод всё более популярным.

Использование теории графов в химии не ограничивается лишь структурой молекул. Еще в 1930-е годы А.А. Баландин, один из предшественников современной математической химии, провозгласил принцип изоморфного замещения, согласно которому один и тот же граф несёт единую информацию о свойствах самых разнородных структурированных объектов; важно лишь чётко определить, какие именно элементы выбираются в качестве вершин и какие именно отношения между ними будут выражаться рёбрами. Так, помимо атомов и связей в качестве вершин и рёбер можно выбрать фазы и компоненты, изомеры и реакции их взаимопревращений, макромолекулы и взаимодействия между ними. Можно подметить глубокое топологическое родство между правилом фаз Гиббса, стехиометрическим правилом Хориути и рациональной классификацией органических соединений по степени их ненасыщенности. При этом остаётся универсальным основное свойство графа

$$V - P + G = K$$

где V , P , G и K – число вершин, рёбер, граней (циклов) и компонент. И неважно, что подразумевается под вершинами и рёбрами – атомы и пары электронов, фазы и компоненты и т. д. С помощью графов успешно описываются взаимодействия между элементарными частицами, срастание кристаллов, деление клеток... В этом смысле теория графов служит наглядным, практически универсальным языком междисциплинарного общения.

Развитие каждой научной идеи традиционно проходит ступени: статья – обзор – монография – учебник. Соцветье идей, именуемое

математической химией, уже миновало стадию обзоров, хотя, пожалуй, еще и не достигло статуса учебной дисциплины. Ввиду разнообразия направлений основной формой публикаций в этой области послужили сборники; некоторые из них увидели свет ещё в 1980-е годы. Первый сборник под редакцией Р. Кинга – «Химические приложения топологии и теории графов», вышедший в 1987 году [2], содержал перевод докладов международного симпозиума с участием химиков и математиков разных стран. Книга дала полноценное представление о пёстрой палитре подходов, возникших на стыке теории графов и химии. В ней был затронут весьма широкий круг вопросов – начиная от алгебраической структуры квантовой химии и стереохимии, магических правил электронного счёта и кончая структурой полимеров и теорией растворов. Химиков-органиков, без сомнения, привлекла новая стратегия синтеза молекулярных узлов типа трилистника, экспериментальная реализация идеи молекулярного листа Мебиуса. Особый интерес вызвали обзорные статьи по использованию уже упоминавшихся выше топологических индексов для оценки и предсказания самых разнообразных свойств, вплоть до биологической активности молекул. Перевод этой книги был полезен ещё и тем, что затронутые в ней вопросы позволили снять ряд дискуссионных проблем в области методологии химической науки. Так, неприятие некоторыми химиками в 50-е годы математической символики резонансных формул сменилось в 70-е годы отрицанием отдельными физиками самой концепции химической структуры. В рамках математической химии такого рода противоречия могут быть устранены, например, с помощью комбинаторно-топологического описания как классических, так и квантово-химических систем в теории Р. Бейдера.

Хотя работы наших учёных в этом сборнике не были представлены, отрадно отметить повышенный интерес к проблемам математической химии в отечественной науке, возникший в это же время. Примером могут служить первое (Одесса, 1987) и второе (Калинин/Тверь, 1990) [3] рабочие совещания «Молекулярные графы в химических исследованиях», каждое из которых собрало около ста спе-

циалистов со всей страны и в которых мне довелось участвовать. По сравнению с зарубежными исследованиями, отечественные работы отличает более выраженный прикладной характер, направленность на решение задач компьютерного синтеза, создания разнообразных банков данных.

Несмотря на высокий уровень докладов, совещание отметило недопустимое отставание в деле подготовки специалистов по математической химии. Лишь в Московском и Новосибирском университетах эпизодически читаются курсы по отдельным её темам. Уже тогда был поставлен вопрос [4]: какую математику должны изучать студенты-химики? Ведь даже в университетских математических программах химических факультетов такие разделы, как теория групп, комбинаторные методы, теория графов, топология практически не представлены; в свою очередь университетские математики и вовсе не изучают химию. Кроме проблемы обучения остро стоит вопрос о научных коммуникациях, поскольку до сих нет отечественного журнала по математической химии, тогда как за рубежом уже много лет выходят журналы *Journal of Mathematical Chemistry* (издаётся в Канаде) и *MATCH (Mathematical Chemistry)*, издавался в Германии, затем в Словении. (Заметим, что сам термин математическая химия впервые ввёл Михайло Ломоносов, выпустив в 1741 г. книгу «Элементы математической химии».)

С методической точки зрения заслуживает самого пристального внимания подробная серия книг на английском языке (*Mathematical Chemistry Series*) за 1991–2003 годы под реакцией Д. Бончева и Д. Рувре, а именно: *Chemical graph theory*, *Chemical group theory*, *Chemical topology* (каждая часть в 2 томах), а также однотомник *Complexity in chemistry*. (Все эти книги приведены на сайте [5], созданном автором.) Более поздняя серия монографий (2006–2021) издана в Словении [6]. В 2002 году вышла книга *Topology in Chemistry: Discrete Mathematics of Molecules* [7]. На этом, пожалуй, мы завершим англоязычный список.

Познакомиться с математической химией на русском языке читатель долгое время мог лишь по книге В.И. Соколова «Введение в теоретическую стереохимию» (1979) [8] и брошюре И.С. Дмитриева «Молекулы без химических связей» (1977) [9]. Дополнением может служить книга «Применение теории графов в химии», где первую часть сборника вполне можно рекомендовать для первоначального ознакомления с предметом. Ещё один сборник – «Принципы симметрии и системности в химии» (ред. Н.Ф. Степанов) [10] увидел свет в 1987 году и был сделан по материалам одноименного семинара химического факультета МГУ, который организовал автор. Главная тема сборника – теоретико-групповые, теоретико-графовые и теоретико-системные методы в химии. Нетрадиционен круг обсуждаемых вопросов, ещё менее стандартны ответы на них. Читатель может узнать, например, о причинах трёхмерности пространства, о возможном механизме возникновения диссимметрии в живой природе, о принципах конструирования периодической системы молекул, о плоскостях симметрии химических реакций, об описании молекулярных форм без использования геометрических параметров и о многом другом. К сожалению, найти книгу можно только в библиотеках.

В МГУ в 1980–90 годы наиболее интенсивно увлекался отелльными проблемами математической химии Н.С. Зефирова. Целая плеяда учёных – С.С. Трач, М.Х. Клинов, М.С. Молчанова, В.А. Палюлин, И.И. Баскин, В. Щербухин, Д. Лушников, Г. Гамзиани – интенсивно работали тогда в этой области: успешно защищались кандидатские диссертации по различным областям математической химии. С. Трач защитил докторскую диссертацию «Логико-комбинаторные методы в задачах дизайна органических структур, реакций и конфигураций». Яркой запомнилась в этот период защита докторской диссертации болгарским учёным Данаилом Бончевым по теоретико-информационным индексам, прошедшая на химфаке. Несколько позже появилась специальность ВАК Математическая химия, шифр 02.00.17, которая, к сожалению, больше не существует.

Мой интерес к проблемам математической химии возник в середине 1980-х годов. После защиты диссертации в 1988 г. (экспериментальная работа в химии индолизинов), я перешёл в лабораторию Н.С. Зефинова. В 1990–1993 годы с использованием суперпозиции исходных и конечных структур мною был разработан новый подход к рециклизациям гетероциклов. (Говоря более простым языком, в гетероцикле помечается пунктиром рвущаяся и вновь образующаяся связь, что позволяет закодировать «образ» перегруппировки.) Статья была опубликована в журнале Американского химического общества [11] вместе с программой (Д.Е. Лушников), позволяющей предсказывать новые перегруппировки гетероциклов друг в друга. Подход получил дальнейшее развитие [12–15], в особенности в отношении выроджденных перегруппировок гетероциклов [16] и заслужил международную премию фонда Chemical Structure Association Trust, а кроме того, выиграл международный грант (помнится, это был 999 грант в списке 1 000 Соросовских грантов).

Параллельно с этим я затеял несколько проектов, не связанных напрямую с деятельностью Зефинова. Это три проекта, а именно: 1) проблема молекулярной периодичности, 2) интуитивная химическая топология и 3) принцип альтернирования (супер-консонантности) в химии.

Первый проект родился в конце 1980-х годов. Его смысл сводится к разбиению натурального числа (заряд остова) на части (атомы) с последующим поиском параметров, различающих изомеры и изостеры (рис. 1). Подход опубликован на русском языке в книжках [10, 17, 18]. В 1991 г. я съездил на стажировку к А. Хаасу (университет Бохум, Германия), который занимался периодической классификацией функциональных перфторированных радикалов. Через год была ещё одна стажировка в США у физика Р. Хефферлина, результатом чего явились публикации английским в сборниках [19–21].

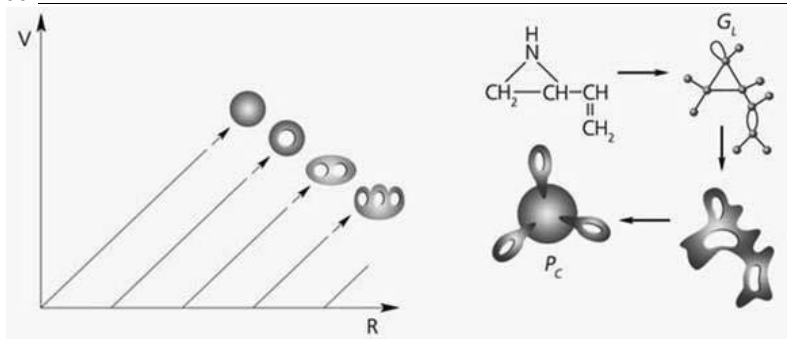


Рис. 2. Представление структурных формул химических веществ на языке теории графов и двумерных поверхностей. Слева: распределение молекулярных графов по числу циклов; справа: визуализация числа циклов в молекулярном графе

Комбинаторная химия

Комбинаторная химия (сочетательная химия), методология химического (в первую очередь органического) синтеза, имеющая своей целью синтез большого массива однотипных химических соединений (комбинаторных библиотек) наиболее быстрым и экономичным способом с использованием специфических подходов и технологий. Необходимость синтеза обширных комбинаторных библиотек возникла в 1990-х годы и была продиктована запросами тех областей промышленности, где поиск веществ с полезными свойствами нередко эффективнее вести путём эмпирического перебора (тестирования) свойств на больших выборках однотипных соединений. Отметим, что эта область очень высокого научного и технического уровня.

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 так и не выработано способа гармоничного сочетания вузовской науки с потребностями заказчика (государственного или частного) подобно тому, как это реализуется в университетах за рубежом. Именно поэтому обсуждаемые

наработки в этой области могут иметь не только исторический интерес, но и перспективы дальнейшего развития. Цель данной части статьи – краткий обзор исследовательских, прикладных и учебно-организационных проектов последних двух десятилетий, связанных с комбинаторной химией и реализованных нашей исследовательской группой на Химическом факультете МГУ. В начале мы рассмотрим опыт воплощения довольно абстрактных синтетических идей в практические проекты, а затем – подходы к преподаванию и пропаганде комбинаторной химии в России. Для этого обратимся к написанной нами статье «Комбинаторная химия» для Большой Российской энциклопедии [37] и циклу статей по комбинаторной химии для Журнала Российского химического общества [38–44].

Основой для разработки нового направления химического синтеза послужил предложенный в начале 60-х годов Р. Меррифилдом твердофазный пептидный синтез (Нобелевская премия, 1984). Особенно интенсивно методы комбинаторной химии применяются в фармацевтике (дизайн новых лекарственных средств), при поиске эффективных катализаторов (полимеризации и пр.), дизайне наноматериалов. Для тестирования комбинаторных библиотек разработаны автоматизированные системы-роботы, производительность которых достигает 100 тыс. образцов в день (высокопроизводительный скрининг; от англ. *screening* – просеивание).

На практике комбинаторная химия представляет собой совокупность приёмов и методов комбинирования многообразных исходных химических реагентов для получения как можно более разнообразных массивов химических продуктов путём проведения десятков, сотен, а иногда и тысяч параллельных химических превращений с образованием огромного числа конечных продуктов. Комбинаторная химия решает задачи, редко возникавшие в классическом химическом синтезе, а именно позволяет быстро синтезировать много веществ, как правило, сложных по структуре и достаточно чистых. Отметим, что к квалификации персонала предъявляются высочайшие требования.

Разработка новых экономичных и скоростных технологий параллельного синтеза и параллельной очистки веществ достигается разнообразными путями (рис. 3). Вместо стандартного жидкофазного синтеза (одно вещество в одном сосуде за один приём) ставится множество синтезов (например, в пластиковой плашке со множеством ячеек, куда вещества вносят многоканальными пипетками).

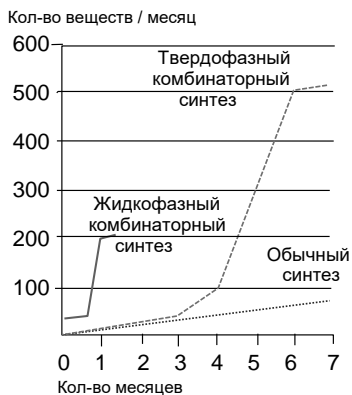
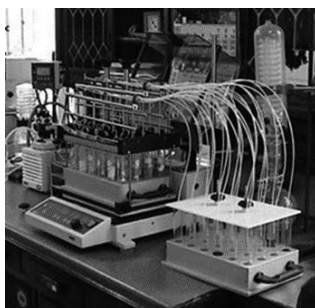


Рис. 3. Продуктивность различных методов синтеза

Вместо кипячения с обратным холодильником используют нагревание множества герметичных капсул (в ячеистом термостате как на Рис.4 или СВЧ-печи). Для фильтрования множества веществ используют «сосуды-фильтры» (например, плашки с пористым дном).



а)



б)

Рис. 4. Аппарат для параллельного синтеза (а) и насадки к нему для параллельного фильтрования (б)

Упаривание осуществляют вакуумным вымораживанием растворителя из центрифугируемых (для предотвращения вспенивания) плашек (рис. 5).

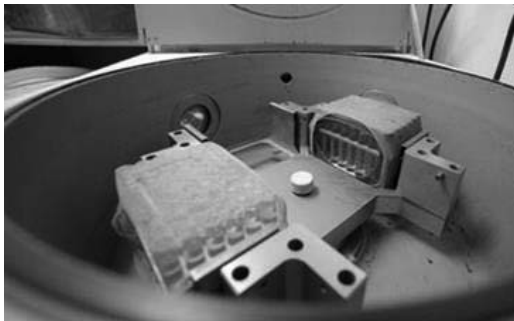


Рис. 5. Вакуумная центрифуга, в которой упариваются плашки с растворами веществ в ДМСО. (Оператор использовала нейлоновый чулок для предотвращения смешения разных веществ.)

Для очистки используют методы параллельной хроматографии, объединяя в блоки множество хроматографических колонок (рис. 6). В методах жидкофазной комбинаторной химии стараются использовать лишь те реакции, которые протекают с высокими выходами и требуют минимальных усилий по очистке веществ. Для достижения большего разнообразия продуктов обычные двухкомпонентные реакции заменяют на многокомпонентные.



Рис. 6. Пример параллельной хроматографии

Мощной технологией комбинаторной химии является твёрдофазный синтез – проведение реакций на модифицированной полимерной подложке. В этом случае сложная молекула (например, полипептид требуемой последовательности или сложное гетероциклическое соединение) иммобилизуется («наращивается») на поверхность полимера в ходе последовательности реакций, а затем на заключительном этапе отщепляется с твёрдой подложки вследствие каких-либо химических превращений. Поэтому реакции можно проводить при большом избытке реагента, отмывая последний от полимера с целевым веществом и сводя синтез к принципу «чайного пакетика» (пористые пакеты с гранулами полимера последовательно помещают в стаканчики с реагентами) (рис. 7а). Другой вариант – использование лантернов (от англ. *lantern* – фонарик) для проведения реакций в плашках (рис. 7б, в).

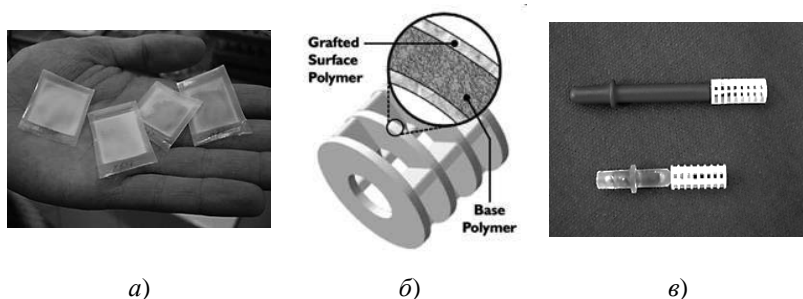


Рис. 7. Твёрдофазный синтез: а – метод пористого чайного пакетика; б – структура; в – внешний вид лантерна

Новой технологией является замена твёрдых полимеров на перфторированные жидкости (не смешивающиеся с водой и стандартными растворителями). Для иммобилизации (перевода вещества в перфторированную фазу) к молекуле исходного реагента присоединяют протяжённый перфторалкильный фрагмент. Это позволяет проводить синтез в эмульсиях с последующим разделением жидких фаз. Комбинированным методом комбинаторной химии является использование твёрдофазных реагентов (окислитель, кислота, основание иммобили-

зованы на полимере). Избыток твёрдого реагента вносят в растворы веществ, а затем отделяют фильтрованием. Другим приёмом является использование скавенджеров (от англ. *scavenger* – мусорщик): в раствор вносят модифицированный полимер, который селективно удаляет из реакционной смеси ненужный реагент, взятый в избытке. Всё шире используются программируемые промышленные роботы, выполняющие последовательность рутинных однообразных процедур по выделению и очистке веществ (автоматические синтезаторы).

Проведение реакций в СВЧ-печах резко сокращает время протекания реакций и является идеальным средством для решения главной задачи комбинаторной химии. При этом либо в микроволновую печь помещается круглый вращающийся штатив («карусель») со множеством реакционных сосудов, либо печь имеет гнездо лишь для одного сосуда, а множество процессов проводятся последовательно роботизированным модулем – поочерёдно меняются сосуды в гнезде по заданной программе.

К числу самых последних технических новшеств для целей комбинаторной химии следует отнести технологию использования проточных микрореакторов. Почти невозможно представить себе обычный реакционный сосуд без мощной механической или магнитной мешалки, поскольку эффективное перемешивание реагентов является непременным залогом успешного протекания реакции; ту же роль в рассмотренных выше примерах играло встряхивание на шейкере. По своей сути такое смешение – турбулентность, и её скорость имеет свой предел. Превзойти этот предел может ламинарная диффузия; чтобы её достичь, надо устремить к нулю тот объём, где встречаются реагенты (проводя реакцию в тончайшем капилляре), а скорость их встречи – к бесконечности (вкачивая туда компоненты под огромным давлением). Этот принцип и реализован в проточных микрореакторах, «сердцем» которых служат мощные насосы, а «артериями» – тончайшие капилляры, выгравированные (или вытравленные химическим способом) внутри кварцевых или пластиковых пластин. Теперь наивысшая степень смешения реагентов успевают произойти на пер-

вых же миллиметрах капилляра, занимая доли секунды. Чтобы реакция успела пройти до конца, капилляр должен быть достаточно длинным (1 м и более). Саму пластину с капилляром можно уподобить запаянной капсуле («заперев» вытекающую жидкость контрдавлением на выходе); тем самым текущий растворитель можно перегреть выше температуры кипения, ещё более ускорив процесс. В современных проточных микрореакторах система подачи реагентов и сбора продуктов роботизирована, причём для параллельного синтеза можно использовать несколько плат с капиллярами, Рис. 8. Эффективность использования комбинаторной химии доказана на примерах обнаружения новых лекарственных препаратов и катализаторов.

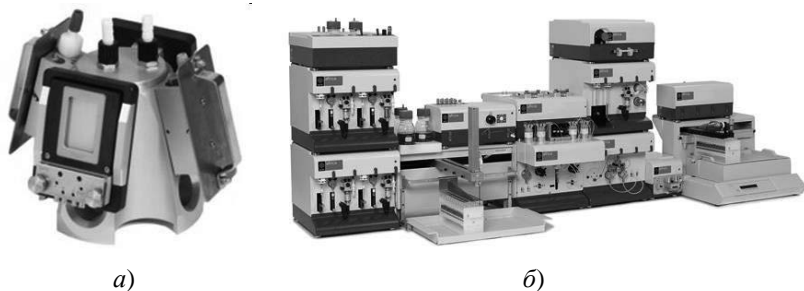


Рис 8. Проточные микрореакторы, собранные в рабочую станцию

Первоначально выходило много журналов по комбинаторной химии, но в настоящее время их число резко сократилось. Мы принимали непосредственное участие в проектах по комбинаторной химии, в частности в гранте ИНТАС с международным участием [45], совместном проекте с США Distributed Drug Discovery [46], с фирмой Buchi [47] и рядом других компаний.

Стоит отметить большое количество книг и монографий по комбинаторной химии (отметим лишь [37], а также нашу книгу [48]), и журналов, например *Combinatorial Chemistry*, *Journal of Combinatorial Chemistry*, *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening*. Вместе с тем мне на память не приходят яркие диссертации, поскольку

ку суть комбинаторной химии – отбор и повтор однотипных и масштабируемых реакций.

Учебный спецпрактикум по комбинаторной химии в МГУ

В 2001 году на Химическом факультете МГУ автором данной статьи был организован первый в России спецпрактикум по комбинаторной химии. К концу 1990-х годов 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 трём аспектам методологии комбинаторного синтеза: 1) компьютерный дизайн библиотек; 2) твёрдофазный синтез; 3) параллельное проведение жидкофазных реакций. Обучение обычно проводилось в осеннем семестре для группы студентов пятого курса (специализация «Органическая химия») в период их преддипломной практики. Общая методология спецпрактикума изложена в [44], конкретные примеры задач по твёрдофазному синтезу см. в [39, 40], жидкофазному синтезу в [41], включая реакции восстановительного аминирования [42] и реакцию Уги [43]. Рассмотрим конкретные примеры.

Компьютерная генерация библиотек. Обучение проводилось за 2–3 семинарских занятия (для группы из 20–25 студентов). Использовались 3–4 персональных компьютера, вполне доступная программа ISIS Base, а также программа генерации библиотек. (Программа-генератор разработана к. х. н. А.В. Ефимовым.) Одно занятие посвящалось описанию возможностей программы ISIS Base, обучению работе с химическим редактором ISIS Draw и описанию форматов химических структур (*mol*- и *sdf*-файлов). В качестве примера создавалась простейшая база данных из нескольких структур и разъяснялись способы создания структурных поисковых запросов, экспорта и импорта *sdf*-файлов. Затем в единую базу вносили два типа условных реагентов, между которыми будет протекать реакция (например, три

амин и три альдегида для восстановительного аминирования), и средствами программы ISIS помечались атомы, которые предстоит «склеить». Путем поисковых запросов из базы экспортировались два набора структур реагентов (*sdf*-файлы А и В). На заключительном этапе с помощью генератора происходило «перемножение» файлов реагентов А и В, а полученная новая база структур просматривалась визуально (для исключения ошибок ввода). На следующем (зачётном) занятии студенты обычно были 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 становилась особенно наглядной, если «склейке» подвергались сразу четыре файла, например четыре типа реагентов в многокомпонентной реакции Уги.

Твёрдофазный синтез. Сравнивая между собой разную технику выполнения задач на полимерных носителях – работу в обычных флаконах, на лампах, в пробирках-фильтрах (набора Биллборд) или в «чайных пакетиках», мы в итоге остановились на последнем способе. Обязательным условием завершения практикума являлось определение выхода продукта и анализ спектров (данных ЯМР и хромато-масс-спектрометрии).

Жидкофазный параллельный синтез. Первоначально мы много экспериментировали с реакцией восстановительного аминирования, однако в итоге отказались от её 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, где для отделения твёрдых веществ от жидкостей можно использовать как дорогостоящую аппаратуру (например, систему

SynCore), так и простую центрифугу. Завершением спецпрактикума много лет являлась ознакомительная экскурсия в коммерческие исследовательские лаборатории, оснащённые 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 года экскурсии проводились 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. Возможно, этот пример является наиболее удачным опытом плодотворного симбиоза задач и возможностей вуза и производственной компании. Практикум был закрыт в 2012 году.

Научные конференции и симпозиумы

В конце 90-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 расцветал 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 [49].

Плоды этой активности – мероприятия, организованные под (со)председательством автора – представлены в таблице. В разное время нашими партнёрами выступали компании ChemBridge Corporation, Bayer, ChemDiv и ряд других. Университет формировал научную

программу и подбирали известных лекторов (в том числе и зарубежных), а бизнес-партнёры нередко выделяли гранты для лекторов и молодых учёных, 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 [50], но вскоре перешагнули границы и превратились в регулярные международные научные мероприятия (Салоники-2006, Кувейт-2008, Аликанте-2010, Стамбул-2012, Тбилиси-2014, Домбай-2016, Милано-Маритима-2019).

Таблица

Конференции начала века по комбинаторной химии, организованные нашей группой

Дата	Название	Место	Организатор
1999, март	Органический синтез и комбинаторная химия	Звенигород	МГУ, Chem-Bridge
2000, апрель	Органическая химия в XX веке	Звенигород	МГУ, Chem-Bridge
2000, сентябрь	Гетероциклы в органической и комбинаторной химии (1-ая Евразийская конференция)	Суздаль	МГУ Bayer
2000, сентябрь	1 Всероссийская конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста	Суздаль	МГУ, ChemDiv
2001, март	Стратегия и тактика органического синтеза	Ярославль	МГУ, Chem-Bridge
2001, октябрь	Современные технологии в комбинаторной химии	Москва	МГУ
2002, февраль	Экономика органического синтеза	Москва	МГУ, НПЦ

Дата	Название	Место	Организатор
2002, сентябрь	Гетероциклы в органической и комбинаторной химии (2-ая Евразийская конференция)	Великий Новгород	МГУ, Bayer
2002, ноябрь	Комбинаторная химия и рождение лекарств	Москва, ИОХ РАН	МГУ, InterCare
2003, июль	Органическая химия — упадок или возрождение?	Углич— Москва (теплоход)	МГУ, Chem-Bridge
2004, май	UNIDO Workshop on Combinatorial Chemistry & Combinatorial Technology	Москва	МГУ, UNIDO
2004, сентябрь	Гетероциклы в органической и комбинаторной химии (3-я Евразийская конференция)	Новосибирск	МГУ, НГУ

Один из наших партнёров 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 зарубежных специалистов и провести на базе нашего практикума в МГУ практический тренинг по комбинаторной химии для деканов химических факультетов почти всех университетов России.

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 ещё уготован период расцвета. В качестве позитивных долгосрочных тенденций отметим, например, программу возрождения национальной фарминдустрии до 2020 года (проект Pharma-2020), неотъемлемой частью которой на раннем этапе являлось развитие проектов комбинаторной химии. 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.

В итоге нашего рассмотрения можно заключить, что две ветви науки – химическая комбинаторика и комбинаторная химия – оформились, достигли расцвета, а затем и упадка на рубеже двух веков и тысячелетний. Первая из наук, более рафинированная и университетская, привела ко многим защитам диссертаций, конференциям, изданию книг и журналов, однако не привела к созданию автономных образовательных курсов. Вторая – стремительно вырвалась на передний край и, являясь более прикладной, коммерчески ориентированной областью, продолжает существование в фармацевтических и некоторых других компаниях. Несмотря на достаточное количество книг, конференций и образовательных программ, диссертации защищались редко, и сейчас эта сфера скорее технологическая.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабаев Е.В.* Алгебра и гармония в химических приложениях (Обзоры). Химия и жизнь. 1989. № 4. С. 17–19.
2. *Кинг Р.* Химические приложения топологии и теории графов. – М.: Мир, 1987.

3. *Бабаев Е.В., Зефирова Н.С.* Реакционные графы в химии гетероциклов. «Молекулярные графы в хим. исследованиях». Калинин (Тверь). Тез. докл. межвуз. конфер. 21–26 мая, 1990. С. 3–4.
4. *Бабаев Е.В.* Обучение химии в школах нехимической специализации. 14 Менделеевский съезд по общ. и прикл. химии. Ташкент, 1989. Реф. докл. и сообщ. Т.1, М., 1989. С. 546.
5. www.chem.msu.ru/eng/misc/babaev/match/
6. match.pmf.kg.ac.rs/mcm.htm
7. *Topology in Chemistry: Discrete Mathematics of Molecules*, D H Rouvray, R B King Eds. Elsevier, 2002, 400 p.
8. *Соколов В.И.* Введение в теоретическую стереохимию. – М., Наука, 1979–1982. – 242 с.
9. *Дмитриев И.С.* Молекулы без химических связей. – Л.: Химия, 1980. – 160 с.
10. Принципы симметрии и системности в химии». – М.: МГУ, 1987. – 120 с.
11. *Babaev E.V., Lushnikov D.E., Zefirov N.S.* Novel Graph-Theoretical Approach to Ring-Transformation reactions: Hierarchic Classification and Computer Design of Heterocyclic Rearrangements. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, Vol.115 (6), pp.2416–2427.
12. *Babaev E.V., Zefirov N.S.* Ring Transformation Graphs in Heterocyclic Chemistry (Review). *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1992, Vol.101, N 1, p.67–85.
13. *Бабаев Е.В., Зефирова Н.С.* Молекулярный дизайн гетероциклов. 1. Рециклизационные графы и структурная иерархия трансформаций гетероциклов (Обзор). *ХГС*, 1992, № 6, с. 808–829.
14. *Лушников Д.Е., Бабаев Е.В.* Применение компьютеров в химии гетероциклов // *ХГС*. 1993. №10. с.1299–1318.
15. *Babaev E.V.* Combinatorial Models and Polarity Control Rules in Heterocyclic Design. In: *Targets in Heterocyclic Systems - Chemistry and Properties*, Eds. Attanasi O.A., Spinelli D., Societa Chimica Italiana, Rome, 1997. pp. 105–138.
16. *Babaev E.V., Zefirov N.S.* Ring Transformation Graphs and their Application to Degenerate Heterocyclic Rearrangements. *J. Mathematical Chem.*, 1992, № 11, p. 65–78.
17. *Бабаев Е.В.* Возможна ли периодическая система молекул? В сб. «История и методология естественных наук. Вып.35. Философские проблемы химии. – М., МГУ, 1988. С. 121–140.
18. *Антипов Е.В., Бабаев Е.В., Зломанов В.П., Иванов А.В., Карякин, А.А. Шевельков, А.В. Яценко А.В.* Химики о Периодической таблице: профессиональный инструмент, научная икона, открытая книга? // *Природа*. 2019. № 2. С. 17–33.

19. *Babaev E.V., Hefferlin R.* The Concepts of Periodicity and Hyper-Periodicity: from Atoms to Molecules. In: *Concepts in Chemistry: a Contemporary Challenge.* (Ed. D.Rouvray). Research Studies Press, London, 1996, pp.24–81.

20. *Hefferlin R., Babaev E.V., Burdick G.V.* Periodic systems of molecules: physical and chemical. Phys. Dept. Southern College Reports, 1994, № 1, 37 p.

21. *Babaev E.V.* Periodic law in chemistry and other sciences. *Pure and Applied Chemistry*, 91 (12): 2023–2035

22. *Бабаев Е.В.* Диаграммы Льюиса и топология // Сб. «Мат. конф. мол. учёных хим. фак. МГУ». – М., 25–28 янв. 1986, Ч.1, МГУ, М., 1986. С.154–157. Рукоп. деп. в ВИНТИ 06.11.86, N 7573-В.

23. *Бабаев Е.В.* Топологический дизайн молекулярных структур // 7 Всес. конфер. «Использ. вычисл. машин в хим. исслед. и спектроскопии молекул». Рига, 21–23 окт. 1986. Тез.докл. С. 210–212.

24. *Babaev E.V.* The Invariance of Molecular Topology in Chemical Reactions. In: *Graph Theoretical Approaches to Chemical Reactivity.* Ed. D. Bonchev, O. Mekenyan, (Seria: Understanding Chemical Reactivity, Vol.9). Kluwer Academic Publ., Dordrecht-Boston-London, 1994, p. 209–220.

25. *Babaev E.V.* Intuitive Chemical Topology Concepts. In: *Chemical Topology: Introduction and Fundamentals.* Chapter 5.- Eds. Bonchev D., Rouvray R., 1999, Gordon and Breach Publ., Reading, pp. 167–264.

26. *Бабаев Е.В., Цитовский С.В.* База данных по синтезам пиридинов из ациклических реагентов: роль нестандартных поисковых запросов в разработке стратегии компьютерного синтеза. Вестник МГУ. Сер. 2. Химия. 1994. Т. 35, № 1. С. 85–92.

27. *Бабаев Е.В.* Магические правила "структура-синтез" в синтезе шестичленных гетероароматических ядер //ХГС. 1993. № 7. С. 937–961.

28. *Бабаев Е.В.* «Последний» двухкомпонентный тип синтеза пиридинового ядра внедрением бэта-углеродного атома: обзор подходов и экспериментальная реализация в новом синтезе хинолинов // ХГС. 1993. № 7. С. 962–968.Бенз

29. *Efimov A.V., Babaev E.V.* Computer synthesis of benzene derivatives from cyclic and acyclic precursors AIP Conference Proceedings, Vol.330. (ECCC 1. Computational Chemistry. Nancy, France May 1994.), AIP Press, Woodbury, NY, 1995, pp. 751–756.

30. *Майборода Д.А., Бабаев Е.В.* Реакции разрыва кольца в ряду азолазинов с мостиковым атомом азота // ХГС. 1995. № 11. С. 1445–1478.

31. *Babaev E.V.* Polarity rules in computer design of heterocycles. AIP Conference Proceedings, Vol.330. (ECCC 1. Computational Chemistry. Nancy, France May 1994.), AIP Press, Woodbury, NY, 1995, pp. 746–750.

32. *Maiboroda D.A., Babaev E.V., Jug K.* On the Alternation Effect in Substituted Indolizines and their Aza-analogs. *J. Org. Chem.*, 1997, 62(21), 7100–7105.

33. *Бабаев Е.В.* Правило альтернирования: старый эвристический принцип или новый закон сохранения? // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 1994. Т. 38. № 6. С. 54–65.
34. *Sizov G.N., Babaev E.V.* Criteria for a Structure to be Mesoionic. MATCH Commun. Math. Comput. Chem. 89 (2023) 5–47.
35. *Klein D.J.* Mathematical Chemistry! Is It? And if so, What Is It? HYLE – International Journal for Philosophy of Chemistry, 2013, Vol. 19. №. 1, 35–85.
36. *Trinajstić N., Gutman I.* Mathematical Chemistry. Croat. Chem. Acta., 2002, 5 (2) 329–356.
37. *Бабаев Е.В.* Комбинаторная химия. Большая Российская энциклопедия, 2004–2017.
38. *Бабаев Е.В.* Предисловие // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 2009. Т. LIII. № 5. С. 3. (Спецвыпуск «Комбинаторная химия: от практики высоких технологий к учебным практикумам».)
39. *Бабаев Е.В., Ермолатьев Д.С.* Базовые приемы работы на твердой фазе: от азбуки пептидного синтеза к библиотекам неприродных аминокислот // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 2009. Т. LIII. № 5. С. 42–56.
40. *Бабаев Е.В.* Твердофазный синтез для начинающих: выбор инструментария и техника проведения многостадийных превращений // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 2009. Т. LIII. № 5. С. 57–72.
41. *Бабаев Е.В.* Маленькие хитрости для огромных библиотек: секреты параллельного жидкофазного синтеза // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 2009. Т. LIII. № 5. С. 96–104.
42. *Иванова Н.В., Ткач Н.В., Белых Е.Н., Длинных И.В., Бабаев Е.В.* Восстановительное аминирование со скавенджером: самая «комбинаторная» из двухкомпонентных // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 2009. Т. LIII. № 5. С. 105–115.
43. *Миронов М.А., Бабаев Е.В.* Параллельная реакция Уги в студенческих практикумах Урала и Москвы // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 2009. Т. LIII. № 5. С. 133–139.
44. *Бабаев Е.В.* Комбинаторная химия в высшей школе: десятилетний опыт научных, учебных и организационных проектов // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 2009. Т. LIII. № 5. С. 140–152.
45. *Geronikaki A., Babaev E., Dearden J., Dehaen W., Filimonov D., Galaeva I., Krajneva V., Lagunin A., Macaev F., Molodavkin G.* Design, synthesis, computational and biological evaluation of new anxiolytics. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2004, vol. 12, №. 24, pp. 6559–6568.
46. *Scott W.L., Alsina J., Audu C.O., Babaev E., Cook L., Dage J.L., Goodwin L.A., Martynow J.G., Matosiuk D., Royo M., Smith J.G., Strong A.T., Wickizer K., Woerly*

E.M., Zhou Z., O'Donnell M.J. Distributed Drug Discovery, Part 2: Global Rehearsal of Alkylating Agents for the Synthesis of Resin-Bound Unnatural Amino Acids and Virtual D3 Catalog Construction. *J. Comb. Chem.*, 2009, 11 (1), pp 14–33.

47. *Babaev E., Belykh E., Dlinnykh I., Tkach N., Bender W., Shoenenberger G.* Parallel synthesis - reductive amination of aldehyde group. *Best@Buchi Synthesis*, 2004, № 34, 4 p.

48. *Babaev E.V.* Incorporation of Heterocycles into Combinatorial Chemistry, 2017, Springer International Publishing AG Switzerland, 117 p.

49. *Бабаев Е.В.* «Химическая комбинаторика» и комбинаторная химия гетероциклов, Всероссийская конференция «Органический синтез и комбинаторная химия». Звенигород, 4–7 марта 1999 г. Тез. докл. ЛП.

50. *Бабаев Е.В.* Первая Евразийская конференция по химии гетероциклов "Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry". Химия гетероциклических соединений, 2000, № 11, p.1573–1575.