

## ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ КЛИК-ХИМИИ

Аливер Е. Д.

Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники,  
Минск, Республика Беларусь

Позняк А. А. – канд. физ.-мат. наук, доцент, доцент каф. ЭТТ БГУИР;  
Ронишенко Б. В. – канд. хим. наук, с. н. с. лаборатории биоконъюгатов ИФОХ НАН Беларуси

В работе на примере развития клик-химии и достижений нобелевских лауреатов в этой области показано, как крупные научные открытия и инновационные подходы, развиваясь благодаря международному сотрудничеству и глобальному применению, со временем получают мировое признание. Оригинальная идея технологии клик-химии Барри Шарплесса, которую часто называют «конструктором LEGO для химиков», позволяет проводить реакции с высоким выходом и минимальным количеством побочных продуктов даже внутри живых клеток, не нанося им вреда.

**Клик-химия и биоортогональная химия.** Развитие современной химии определяется не только отдельными открытиями, но и формированием концепций, которые задают новые направления исследований и ускоряют научный прогресс. Ярким примером такого концептуального прорыва стало развитие клик-химии и биоортогональной химии, отмеченное присуждением Нобелевской премии по химии 2022 года. Лауреатами стали Кэролайн Бертоцци, Мортен Мелдал и Барри Шарплесс, чьи исследования коренным образом изменили подход к синтезу молекул и проведению химических реакций в биологических системах [1], открывая новые возможности для манипуляций внутри клеток, их направленной модификации и конструирования.

**Концепция.** Клик-химия сформировалась в конце 1990-х годов как ответ на усложнение методов органического синтеза. Создание сложных молекул традиционно требовало многоступенчатых процессов, тщательной оптимизации условий и высокой квалификации исследователя. Барри Шарплесс предложил альтернативный подход: использовать ограниченный набор универсальных, высоконадежных и селективных реакций, позволяющих «собирать» сложные структуры из простых строительных блоков [2]. Основная идея заключалась в том, чтобы сделать синтез максимально предсказуемым, быстрым и воспроизводимым.

Клик-химия – это концепция быстрого и высокоселективного синтеза молекул путем «защелкивания» (соединения) малых модульных блоков подобно «конструктору LEGO», предложенная Карлом Барри Шарплессом. Реакции проходят с высоким выходом, в мягких условиях, часто в воде.

Принцип «защелкивания»: используются высоко реакционно-способные, специфичные «хвостики» (функциональные группы: азиды и алкины) на двух молекулах, которые «прилипают» только друг к другу, игнорируя другие части. Благодаря этому принципу, данный раздел химии и имеет название «клик-химия».

**Историческая основа клик-химии.** История клик-химии восходит к исследованиям 1,3-дипольных циклоприсоединений, механизм которых был подробно описан Рольфом Хьюсеном в середине XX века, хотя первые примеры реакций с азидами появились ещё в XIX веке. Азиды, благодаря своей стабильности и реакционной способности, стали ключевыми участниками этих процессов: от синтеза фенилазида Питером Гриссом до получения триазолов Артуром Майклом. В 1930-х годах Полинг и Броквей раскрыли дипольную природу азидов, а работы Альдера и Циглера показали высокую реакционную способность напряжённых систем. Хьюсен установил, что такие реакции являются согласованными циклоприсоединениями [3+2], образующими пятичленные кольца, и выделил широкий класс 1,3-диполей. Эти исследования легли в основу концепции «клик-химии», хотя ранние реакции страдали от низкой региоселективности и часто давали смеси продуктов.

**Катализируемое циклоприсоединение азиды и алкина.** Ситуация кардинально изменилась в 2002 году, когда Мортен Мелдал и независимо от него Барри Шарплесс с коллегами обнаружили, что ионы меди(I) эффективно катализируют циклоприсоединение азиды и терминального алкина [3]. Так появилась реакция CuAAC (*Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*), ставшая воплощением клик-химии (рисунок 1). Применение медного катализатора позволило ускорить реакцию в миллионы раз, обеспечить высокую региоселективность и получать практически исключительно 1,4-дизамещённые триазолы с выходами до 95%. Процесс оказался удивительно простым в проведении и совместимым с широким спектром функциональных групп, а также с водной средой.

**Триазольные продукты.** Молекулы, содержащие кольцо 1,2,3-триазол, которое состоит из соединений азидов и алкинов. Они обладают высокой химической стабильностью, устойчивы к окислению, восстановлению и гидролизу, а по своим свойствам могут частично имитировать амидные связи. Это сделало CuAAC универсальным инструментом для синтеза лекарственных соединений, полимеров, биоконъюгатов и функциональных материалов. Реакция быстро стала стандартным методом соединения молекулярных фрагментов в самых разных областях химии [4].

**Биологические применения – безмедная «клик-химия».** Однако применение CuAAC в живых системах оказалось ограниченным из-за токсичности меди для клеток и организмов. Это стимулировало поиск альтернативных решений, которые позволили бы проводить селективные химические реакции непосредственно в биологических средах. Решение предложила Кэролайн Бертоцци, разработав реакцию SPAAC (*Strain-Promoted Azide-Alkyne Cycloaddition*) (рисунок 2) [5]. В этой реакции используются напряжённые циклоалкины, например, циклооктины, способные вступать в циклоприсоединение с азидами без участия катализатора. Высокая реакционная способность обусловлена снятием кольцевого напряжения в ходе реакции [6].

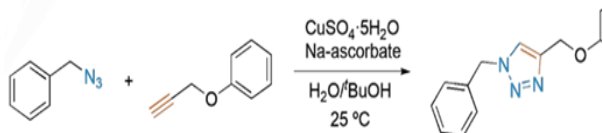


Рисунок 1 – Катализируемая медью реакция циклоприсоединения азидов и алкинов (CuAAC)

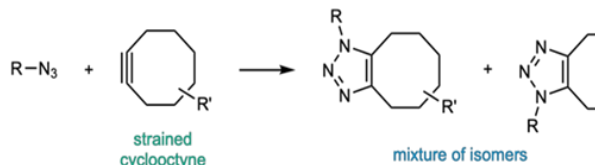


Рисунок 2 – Страйн-промотированное циклоприсоединение азидов к алкину (SPAAC)

**Биоортогональные реакции.** «...Реакции функциональных групп, которые настолько селективны друг к другу, что могут быть легированы в обогащенной функционализированной биологической среде [7]». SPAAC позволила проводить селективное соединение молекул в мягких физиологических условиях и открыла путь к развитию биоортогональной химии. Под биоортогональными понимают реакции, которые могут протекать внутри живых систем [8], не вмешиваясь в естественные биохимические процессы и не подвергаясь их влиянию. Иными словами, такие реакции являются химически «невидимыми» для клетки, взаимодействуя исключительно с введёнными функциональными группами.

Для реализации этой стратегии Бертоцци использовала методы метаболической инженерии [9]. Клеткам вводились модифицированные аналоги природных сахаров, содержащие азидные группы. В результате биосинтетические механизмы клетки встраивали эти модифицированные компоненты в гликаны клеточной поверхности. Далее азидные группы могли селективно реагировать с подходящими реагентами, например, циклооктинами [10], что позволяло маркировать определённые клетки флуоресцентными метками или другими функциональными молекулами. Таким образом, стало возможным отслеживать процессы на поверхности клеток и даже проводить реакции непосредственно в живых организмах, не нарушая естественных процессов жизнедеятельности и не нанося им вреда.

**Результаты и перспективы.** В совокупности клик-химия и биоортогональная химия сформировали новую парадигму в органическом синтезе и химической биологии. Они позволили перейти от сложных многоступенчатых процедур к модульному и предсказуемому соединению молекул, расширили возможности изучения биологических процессов в реальном времени и открыли перспективы создания новых лекарственных препаратов, биоматериалов и диагностических систем.

С помощью биоортогональной химии создаются таргетные лекарства, которые целенаправленно атакуют конкретные молекулы или гены в раковых клетках. Эти химические инструменты дают исследователям возможность работать с молекулярными системами с большей точностью. Биоортогональная химия уже помогла тем, кто борется с онкологией, открыв новые возможности в диагностике рака, создании новых лекарств, визуализации живых клеток в реальном времени, секвенировании ДНК и проектировании новых материалов. Один такой препарат для лечения рака молочной железы уже одобрен для клинического применения.

#### Список использованных источников:

- Laroya, L. *The story of click chemistry: From concept to Nobel prize* / L. Laroya // *Int. J. Chem. Res. Dev.* – 2025. – Vol. 7, Iss. 2. – P. 01–06.
- Sharpless, H. C. *Click Chemistry: A Concept for Merging Process and Discovery Chemistry* / H. C. Sharpless, K. B. Kolb // *Abstracts Of Papers Of The American Chemical Society.* – 1999. – Vol. 217. – P. U95–U95.
- Tornøe, M. *Peptidotriazoles: Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions on Solid Phase* / M. Tornøe, C. W. Meldal // *Pept. 2001, proc. Am. Pept. symp.; Am. Pept. Soc. Am. Pept. Soc. Kluwer Acad. Publ. San Diego.* – 2001. – Vol. 67, Iss. 9. – P. 263–264.
- Rečnik, T. L. *1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles as Amide Bond Surrogates for the Stabilisation of Linear Peptides with Biological Activity* / T. L. Rečnik, L. M. Kandioller, W. Mindt // *Mol. 2020.* – 2020. – Vol. 25, Iss. 16. – P. 3576.
- Heats of Hydrogenation IX. *Cycl. Acetylenes Some Misc. Olefin.* / B. J. Turner [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – Vol. 95, Iss. 3. – P. 790–792.
- Shea, J. S. *Influence of Strain on Chemical Reactivity. Relative Reactivity of Torsionally Strained Double Bonds in 1,3-Dipolar Cycloadditions* / J. S. Shea, K. J. Kim // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – Vol. 114, Iss. 12. – P. 4846–4855.
- Dube, C. R. *Metabolic Oligosaccharide Engineering as a Tool for Glycobiology* / C. R. Dube, D. H. Bertozzi // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2003. – Vol. 7, Iss. 5. – P. 616–625.
- A Chemical Approach for Identifying O-GlcNAc-Modified Proteins in Cell* / J. A. Bertozzi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100, Iss. 16. – P. 9116–9121.
- Prescher, C. R. *Chemical Remodelling of Cell Surfaces in Living Animals* / C. R. Prescher, J. A. Dube, D. H. Bertozzi // *Nature.* – 2004. – Vol. 430, Iss. 7002. – P. 873–877.
- In Vivo Imaging of Membrane Associated Glycans in Developing Zebrafish* / C. R. Laughlin [et al.] // *Science.* – 2008. – Vol. 320, Iss. 5876. – P. 664–667.