

DOI: 10.15643/mmсct-2023-15

Автоматический поиск и разработка схем синтеза молекул-мишеней

М. М. Канчурина*, И. В. Вакулин, Р. Ф. Талипов

Уфимский университет науки и технологий

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32

*Email: iskakovamm@mail.ru

Для разработки схем синтеза продуктов тонкого органического синтеза предлагается создать пакет программ для автоматического поиска и разработки схем синтеза молекул-мишеней. Нами разработан один из основных блоков пакета программ, блок оценки эффективности схем синтезов, позволяющий сравнивать по эффективности схемы синтезов одного и того же органического соединения.

Ключевые слова: структурная сложность, количественная оценка эффективности схем синтеза, тонкий органический синтез.

Тонкий органический синтез (ТОС) является важной областью человеческой деятельности и включают в себя огромное число органических соединений: действующих веществ лекарственных препаратов, красителей, химических добавок, пестицидов, поверхностно-активных веществ, синтетических ферментов и т. д. Безусловно, составление схем синтеза любого продукта ТОС является трудоемким и наукоемким процессом. Поэтому проводятся исследования для создания автоматизированных схем синтезов органических соединений. В настоящее время таких программ разработано немало количество. Однако, анализируя их, можно отметить два момента. Первый – при составлении схем синтезов используются не синтетические методы органической химии, а органические реакции, что не одно и то же. Синтетический метод отличается от органической реакции статистически достоверным кругом используемых реагентов, условий проведения и результатов реакции. Второй момент – отсутствие методов количественной оценки эффективности схем синтеза не позволяет автоматически сравнивать предложенные схемы синтеза между собой. В связи с этим мы предлагаем разработать пакет программ (рис. 1), позволяющий автоматически осуществлять поиск молекул-мишеней

и генерировать наиболее эффективную схему синтеза любого продукта ТОС. У данного пакета программ две особенности. Первая особенность заключается в том, что он содержит метод, который позволяет ранжировать между собой схемы синтеза органических веществ. Вторая особенность – использование синтетических методов органической химии, что позволяет увеличить ее прикладной характер.



Рис. 1. Архитектура химического пакета программы.

Первый блок автоматического поиска молекул-мишеней должен базироваться на двух основных подходах исследования межмолекулярных взаимодействий типа «мишень – рецептор – QSAR» и докинг. Второй блок содержит базу данных методов органического синтеза, которая необходима для построения схемы синтеза молекул-мишеней. В четвертом блоке количественно оценивается эффективность предлагаемой схемы синтеза молекулы-мишени. В настоящее время эффективность синтеза оценивается преимущественно на качественном уровне путем экспертной оценки, а предлагаемые подходы Шелдона [1, 2] и Траста [3] ориентированы на оценку технологических процессов. Поэтому нами разработан метод количественной оценки эффективности схем органического синтеза, позволяющий количественно сравнивать различные схемы синтеза одного и того же соединения между собой. Тестовый вариант метода доступен по адресу <http://chemrcc.bashedu.ru/> [4–6]. Данный метод основан на показателях, являющихся характеристиками химических процессов и независимых от субъективных факторов. При этом часть показателей, на наш взгляд, в какой-то мере отражает и экономическую составляющую. Поэтому мы предлагаем рассматривать количественную оценку эффективности E как функцию изменения основных параметров реакции

$$E = f(\text{Str} \times t \times \tau \times P \times Y \times \text{OP}) \quad (1)$$

где Str – параметр изменения структурной сложности; t – параметр температуры; τ – параметр времени реакции; P – параметр давления; Y – параметр общего выхода конечного соединения; OP – параметр оптической частоты конечного соединения.

При составлении формулы за основу взята мультипликативная схема, и все показатели нормированы от 0 до 1. Учет реперных параметров и количества стадий приводит к выражению (вывод зависимости подробно обсуждается в работе [7], индексы r и p соответствуют реагентам и продуктам):

$$\ln E = (\text{OP} - 1) + 0.1(Y - 1)\text{Str}_r/\text{Str}_p - 0.01(\Delta t/25 + \Delta P/101325 + |\tau'N - \tau|/\tau) \quad (2)$$

При этом особое внимание уделяется изменению структурной сложности соединений, определяемой с использованием теории графов [8], как важнейшему показателю. Акцент делается также на общий выход конечного продукта и его оптическую чистоту. Эти параметры вносят максимальный вклад в эффективность синтеза E при получении конечного продукта с общим выходом, близким к единице, и его оптической чистоте, равной единице. Параметры температуры и давления вносят максимальный вклад на эффективность синтеза E при проведении всех стадий синтеза при атмосферном давлении и температуре 25 °С. Вклад параметров подобран с учетом экспертного опроса российских и зарубежных химиков-органиков. Данный метод апробирован на синтезах низкомолекулярных биорегуляторов – простагландина $\text{PGF}_{2\alpha}$ [7], парацетамола, 9-оксо-2 E -деценивой кислоты и (-)-ментола [9].

Поскольку эффективность синтеза E нормирована от 0 до 1, для поиска наиболее эффективной схемы синтеза молекулы-мишени в программе можно задать начальное условие по эффективности схемы, например, $E > 0.7$. Далее программа должна предложить возможные схемы синтеза молекулы-мишени, которые соответствуют данному требованию или превышают ее по эффективности E . В последнем блоке – в блоке вывода последовательности методик синтеза – программа выдает информацию о методиках синтеза по наиболее эффективной схеме синтеза молекулы-мишени.

Литература

1. Sheldon R.A. // *Chem. Ind. (London)*. **1992**. Vol. 23. P. 903.
2. Sheldon R.A. *Catalysis and pollution prevention // Chem. Ind. (London)*. **1997**. Vol. 1. P. 12.

3. Trost B.M. // *Science, New Series*. **1991**. Vol. 254. P. 1471.
4. Bertz S.H. A mathematical model of molecular complexity // *Chemical Applications of Topology and Graph Theory*. Ed. King R.B. Amsterdam: Elsevier, **1983**. Pp. 206.
5. Расулов А.З., Вакулин И.В., Талипов Р.Ф., Ишмуратов Г.Ю. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2014618352 «Калькулятор сложности химической реакции» от 15.08.2014 г.
6. Вакулин И.В., Талипов Р.Ф., Ишмуратов Г.Ю. // *Вестн. Башкирск. ун-та*. **2013**. Т. 18. №3. С. 679.
7. Талипов Р.Ф., Вакулин И.В., Саяхов Р.Р., Канчурина М.М., Ишмуратов Г.Ю. // *Химия в интересах устойчивого развития*. **2018**. Т. 26, №2. С. 211.
8. Bertz S.H. // *J. Amer. Chem. Soc.* **1981**. No 103. P. 3241.
9. Югова А.А., Канчурина М.М., Талипов Р.Ф., Вакулин И.В., Шириязданов Р.Р. // *Башкирский химический журнал*. **2018**. Т. 25, №1. С. 13.