

УДК 54.057

DOI: 10.15372/ChUR20180212

Количественная оценка эффективности схем синтеза простагландина dI-PGF_{2α}

Р. Ф. ТАЛИПОВ¹, И. В. ВАКУЛИН¹, Р. Р. САЯХОВ¹, М. М. КАНЧУРИНА¹, Г. Ю. ИШМУРАТОВ²¹Башкирский государственный университет,
Уфа, Россия

E-mail: talipovrf@mail.ru

²Уфимский институт химии РАН,
Уфа, Россия

(Поступила 11.11.17; после доработки 12.02.18)

Аннотация

Выбор оптимального пути синтеза действующего вещества практически любого лекарственного препарата представляет собой сложную задачу. Отсутствие расчетных методов оценки эффективности химических превращений не позволяет количественно сравнивать предлагаемые варианты синтеза и эффективно использовать вычислительные методы при их разработке. Разработан метод количественной оценки эффективности синтезов, учитывающий изменения структурной сложности органических соединений, условий и результатов проведения реакций.

Ключевые слова: лекарственный препарат, органический синтез, количественная оценка эффективности синтеза

ВВЕДЕНИЕ

Действующие вещества (ДВ) лекарственных препаратов представляют собой обширную группу биологически активных соединений, законодательно разрешенных для профилактики и лечения заболеваний человека и животных. Одной из актуальных проблем современной органической химии является разработка оптимальных схем их синтеза. Практически все ДВ могут быть получены несколькими способами, однако в литературе не обнаружены удовлетворительные примеры количественной оценки эффективности схем органического синтеза и их сравнительного анализа, а предлагаемые подходы сторонников “зеленой химии” Шелдона [1, 2] и Траста [3] ориентированы на оценку технологических процессов.

Мы предлагаем метод комплексной количественной оценки эффективности схем органического синтеза как функции изменения структурной сложности органических соединений, условий и результатов проведения реакции [4]. Количественная оценка позволяет ранжировать схемы органического синтеза и использовать компьютерные технологии для повышения их эффективности.

МЕТОДОЛОГИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СХЕМ СИНТЕЗА

Очевидно, что оценка направленного органического синтеза биологически активных соединений должна носить комплексный характер, а предлагаемый метод – учитывать все основные критерии, определяющие эффектив-

ность схемы синтеза. Одним из вариантов такой оценки могла бы служить себестоимость 1 г вещества, получаемого по данной схеме. Однако экономический показатель – необъективный фактор, подверженный влиянию спроса и предложения. В этой связи мы предлагаем формулу расчета эффективности, которая основана на характеристиках химических процессов и не зависит от субъективного фактора. При этом структурная сложность соединения частично отражает экономический показатель, а общий выход и оптическая чистота продукта реакции – квалификационный показатель. В частности, мы предлагаем рассматривать количественную оценку эффективности E как функцию изменения основных параметров реакции

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

где Str – структурная сложность; t – температура; τ – время реакции; P – давление; Y – общий выход конечного соединения; OP – оптическая чистота конечного соединения.

При составлении формулы за основу взята мультипликативная схема, и все показатели нормированы от 0 до 1.

$$E = f(\text{Str}) \cdot f(t) \cdot f(\tau) \cdot f(P) \cdot f(Y) \cdot f(\text{OP}) \quad (2)$$

Особое внимание уделяется изменению структурной сложности соединений как важнейшему показателю эффективности синтеза, а также общему выходу конечного продукта и его оптической чистоте. Эти параметры вносят максимальный вклад в эффективность синтеза конечного продукта (E), когда их значения равны 1. Вклад температуры и давления максимальный при проведении всех стадий синтеза при атмосферном давлении и температуре 25 °С.

Показатель изменения структурной сложности $f(\text{Str})$ вычисляется по формуле

$$f(\text{Str}) = e^{-(\text{Str}_r/\text{Str}_p)} \quad (3)$$

где Str_r – структурная сложность исходного соединения схемы превращений по Бергцу [5]; Str_p – структурная сложность конечного продукта.

Чем больше различия между структурной сложностью исходного соединения и конечного продукта, тем больше вклад этого параметра в величину эффективности E .

Индикатор времени реакции вычисляется по формуле

$$f(\tau) = e^{-0.01|\tau N - \tau|/\tau} \quad (4)$$

где τ – общее время всех стадий синтеза, ч; τ' – стандартное время протекания одной стадии многостадийного синтеза (по умолчанию 1 ч); N – количество стадий синтеза.

Температурный параметр учитывается как функция отклонения от 25 °С максимальной и минимальной температур проведения реакций во всей рассматриваемой схеме превращений по формуле

$$f(t) = e^{-0.01(\Delta t/25)} \quad (5)$$

где $\Delta t = |25 - t_{\min}| + |25 - t_{\max}|$, °С; t_{\min} , t_{\max} – минимальная и максимальная температура, используемая в схеме превращений, °С.

Чем меньше отклонение от 25 °С, тем больше вклад температурного параметра в величину E .

Аналогичным образом учитывается параметр давления как функция отклонения от атмосферного давления (101 325 Па):

$$f(P) = e^{-0.01(\Delta P/101\,325)} \quad (6)$$

где $\Delta P = |101\,325 - P_{\min}| + |101\,325 - P_{\max}|$; P_{\min} , P_{\max} – минимальное и максимальное давление, используемое в схеме превращений, Па.

Параметр выхода конечного продукта схемы превращений $f(Y)$ учитывается как произведение выходов отдельных стадий, в долях единицы Y .

$$f(Y) = e^{0.1(Y - 1)} \quad (7)$$

Фактор оптической чистоты учитывается по формуле

$$f(\text{OP}) = e^{(\text{OP} - 1)} \quad (8)$$

При синтезе оптически чистого продукта ($\text{OP} = 1$) его вклад в эффективность E максимальный ($f(\text{OP}) = 1$).

Таким образом, получаем следующую формулу для расчета эффективности схемы превращений:

$$\ln E = (\text{OP} - 1) + 0.1(Y - 1) - \text{Str}_r/\text{Str}_p - 0.01(\Delta t/25 + \Delta P/101\,325 + |\tau'N - \tau|/\tau) \quad (9)$$

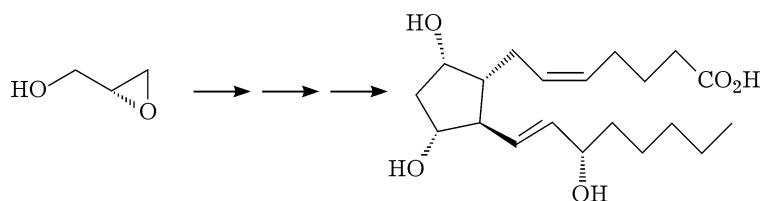
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тестирование формулы (9) проводили на примере пяти схем синтеза простагландина dl-PGF_{2α} (1 [6], 2 [7], 3 [8], 4 [9], 5 [10]). В качестве примера в табл. 1 приведены значения параметров для каждой стадии синтеза простагландина dl-PGF_{2α} из (R)-глицидола по схеме 5 [10] (рис. 1).

ТАБЛИЦА 1

Значения параметров для каждой стадии синтеза простагландина dl-PGF_{2α} по схеме 5 [10]

Стадия	Y, доли ед.	t, °C	τ, ч	P, Па	OP, доли ед.
1	0.74	-30, 25	11	101 325	1
2	0.88	-78, -50, 25	8	101 325	1
3	0.84	40	12	101 325	1
4	0.70	-78	9	101 325	1

Рис. 1. Структурные формулы (R)-глицидола и простагландина dl-PGF_{2α}.

На рис. 2 и в табл. 2 приведены данные о зависимости эффективности синтеза от изменения структурной сложности органических соединений, условий и результатов реакции для синтеза по схеме 1. Параметр изменения структурной сложности подобран таким образом, чтобы его вклад в эффективность синтеза был максимальным. На это указывает увеличение эффективности синтеза E с повышением структурной сложности. Для двух других показателей (изменение условий и результатов реакции) наблюдается обратная зависи-

мость. Аналогичная ситуация имеет место для схем синтезов 2–5.

На рис. 3 и в табл. 3 для всех пяти схем синтеза приведены данные о зависимости эффективности синтеза от количества стадий, т. е. от изменения структурной сложности реагента и конечного продукта превращений. Чем больше различия между структурной сложностью реагента и конечного продукта, тем выше вклад этого параметра в величину эффективности синтеза. Об этом свидетельствует наклон прямых линий на рис. 3.

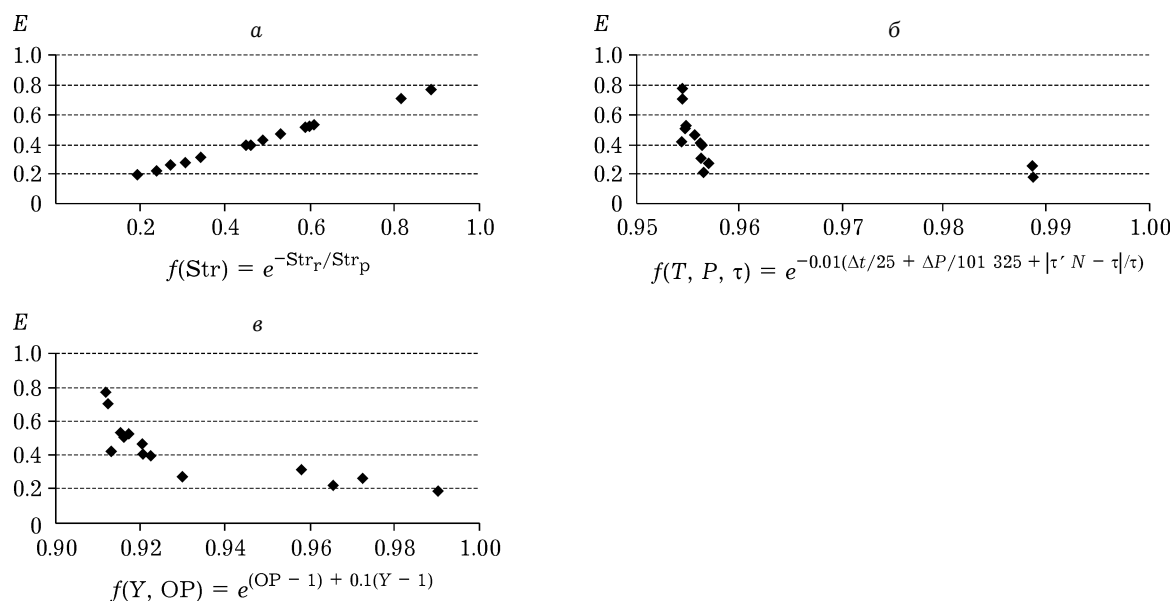
Рис. 2. Постадийная зависимость эффективности синтеза простагландина dl-PGF_{2α} (E) от изменения структурной сложности органических соединений (а), условий проведения (б) и результатов реакций (в) для схемы 1.

ТАБЛИЦА 2

Постадийная зависимость эффективности синтеза простагландина dl-PGF_{2α} (E) по схеме 1 от функции структурной сложности, условий и результатов реакции

Стадия	$f(\text{Str}) = e^{-\text{Str}_r/\text{Str}_p}$	$f(t, P, \tau) = e^{-0.01(\Delta t/25 + \Delta P/101.325 + \tau N - \tau /\tau)}$	$f(Y, \text{OP}) = e^{(\text{OP} - 1) + 0.1(Y - 1)}$	E
14	0.19	0.99	0.99	0.19
13→14	0.27	0.99	0.97	0.26
12→14	0.24	0.96	0.97	0.22
11→14	0.34	0.96	0.96	0.31
10→14	0.31	0.96	0.93	0.27
9→14	0.45	0.96	0.92	0.39
8→14	0.46	0.96	0.92	0.40
7→14	0.53	0.96	0.92	0.47
6→14	0.60	0.95	0.92	0.53
5→14	0.59	0.95	0.91	0.51
4→14	0.61	0.95	0.91	0.53
3→14	0.49	0.95	0.91	0.43
2→14	0.81	0.95	0.91	0.71
1→14	0.89	0.95	0.91	0.77

Для каждой из схем приведены значения E от последнего промежуточного соединения до простагландина (наименьшая разность структурной сложности), затем от предпоследнего промежуточного соединения до простагландина и в конце концов от исходного для данной схемы соединения до простагландина (наибольшая разность величины структурной сложности). Видно, что более эффективны схемы синтеза, имеющие наибольшую разность структурных сложностей исходного со-

единения и конечного продукта превращений. Некоторые отклонения от этой зависимости связаны с применением защитных групп с большим собственным индексом структурной сложности. В общем случае существенное изменение параметра Str в цепочке превращений свидетельствует о невысоком индексе сложности исходного соединения, а следовательно, о его доступности, поэтому учет этого фактора в формуле представляется очень важным.

Кроме того, мы использовали метод экспертной оценки. В табл. 4 приведены результаты оценки эффективности схем синтеза простагландина PGF_{2α}, выполненные шестью приглашенными экспертами. Пять схем синтеза по эффективности размещаются в следующем порядке: 5 > 1 > 2 > 4 ≥ 3.

Расчеты по нашей формуле дали следующий результат (табл. 5): 5 > 1 > 3 > 2 > 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена количественная оценка схем эффективности органического синтеза E как функция изменения структурной сложности от реагента к продукту, условий проведения реакции (температура, время реакции, дав-

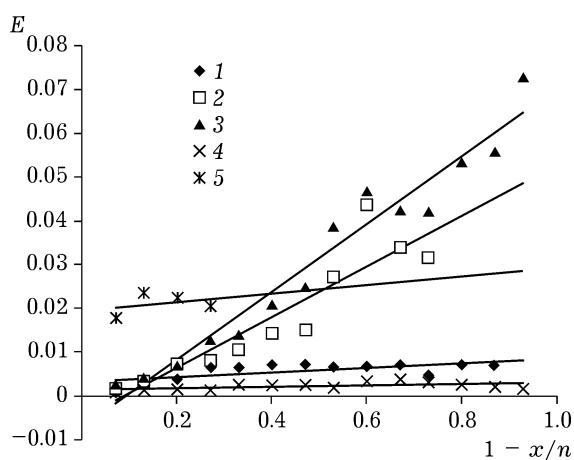


Рис. 3. Постадийная зависимость эффективности синтеза простагландина dl-PGF_{2α}. 1-5 – схемы 1-5 соответственно.

ТАБЛИЦА 3

Постадийная зависимость эффективности схем 1–5 синтеза простагландина dI-PGF_{2α}

1		2		3		4		5	
$1 - x/n$	E	$1 - x/n$	E	$1 - x/n$	E	$1 - x/n$	E	$1 - x/n$	E
0.93	0.19	0.88	0.46	0.93	0.48	0.93	0.27	0.75	0.16
0.86	0.26	0.75	0.50	0.87	0.46	0.86	0.19	0.50	0.51
0.79	0.22	0.63	0.45	0.80	0.37	0.79	0.16	0.25	0.11
0.71	0.31	0.50	0.59	0.73	0.53	0.71	0.25	0.00	0.81
0.64	0.27	0.38	0.59	0.67	0.51	0.64	0.08		
0.57	0.40	0.25	0.53	0.60	0.52	0.57	0.26		
0.50	0.40	0.13	0.58	0.53	0.53	0.50	0.32		
0.43	0.47	0.00	0.59	0.47	0.57	0.43	0.31		
0.36	0.53			0.40	0.35	0.36	0.20		
0.29	0.51			0.33	0.55	0.29	0.32		
0.21	0.53			0.27	0.36	0.21	0.25		
0.14	0.43			0.20	0.24	0.14	0.34		
0.07	0.71			0.13	0.59	0.07	0.44		
0.00	0.77			0.07	0.49	0.00	0.47		
				0.00	0.70				

Примечание. n – общее количество стадий синтеза, $x = 1, 2...n$; E – эффективность.

ТАБЛИЦА 4

Результаты экспертной оценки эффективности схем синтеза 1–5

Эксперт	Схема				
	1	2	3	4	5
	Оценка эффективности				
Ишмуратов Г. Ю.	3	2	1	4	5
Мифтахов М. С.	5	1	4	2	3
Куковинец О. С.	2	5	1	4	3
Kenji Mori	4	3	2	1	5
Валеев Ф. А.	4	3	2	1	5
Одинокоев В. Н.	4	3	2	1	5
Общее	22	17	12	13	26

Примечания. 1. Экспертная оценка выполнена по пятибалльной системе, где 5 – максимальная оценка, 1 – минимальная. 2. Экспертный состав: М. С. Мифтахов, Ф. А. Валеев – проф. УФИХ РАН (Уфа, Россия), Kenji Mori – Emeritus Professor of the University of Tokyo (Япон), В. Н. Одинокоев – профессор ИНК РАН (Уфа, Россия), О. С. Куковинец – проф. Башкирского государственного университета (Уфа, Россия).

ление) и результатов реакции (выход, оптическая чистота).

Особо отметим, что корректно сопоставлять между собой можно только схемы получения

ТАБЛИЦА 5

Результаты расчетов эффективности схем синтеза 1–5

Параметр	Схема				
	1	2	3	4	5
Str _r	41.06	134.1	69.28	204.37	33.87
Str _p	342.1	342.1	342.1	342.1	342.1
Δt	97	128	120	165	118
ΔP	0	0	0	0	0
OP	1	1	1	1	1
Y	0.08	0.30	0.06	0.08	0.38
τ'	1	1	1	1	1
τ	68	38	59	79	40
N	14	8	15	14	4
E	0.77	0.59	0.70	0.47	0.81

одного и того же соединения. Тестовый вариант программы [11], позволяющей проводить расчеты по этой формуле, доступен на сайте Башкирского государственного университета (URL: <http://chemrcc.xuz/>). Предлагаемый нами подход открыт для дальнейшего развития, а программный продукт предполагает возможность включения в него и других формул, отличных от предлагаемого нами.

Авторы выражают благодарность профессорам М. С. Мифтахову и Ф. А. Валееву (Уфимский институт химии РАН, Уфа), Кенья Мори (Университет Токио), В. Н. Одинокovu (Институт нефтехимии и катализа РАН, Уфа), О. С. Куковинец (Башкирский государственный университет, Уфа) за выполненные экспертные оценки в рамках данной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Sheldon R. A. // *Chem. Ind. (London)*. 1992. Vol. 23. P. 903–906.
- 2 Sheldon R. A. // *Chem. Ind. (London)*. 1997. Vol. 1. P. 12–15.
- 3 Trost B. M. // *Science, New Series*. 1991. Vol. 254, No. 5037. P. 1471–1477.
- 4 Вакулин И. В., Талипов Р. Ф., Ишмуратов Г. Ю. // *Вестн. Башк. ун-та*. 2013. Т. 18, № 3. С. 679–681.
- 5 Bertz S. H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1981. No. 103. P. 3241–3243.
- 6 Corey E. J., Weinshenker N. M., Schaaf T. K., Huber W. // *J. Am. Chem. Soc.* 1969. Vol. 91, No. 20. P. 5675–5677.
- 7 Corey E. J., Noyori R. // *Tetrahedron Lett.* 1970. Vol. 11, No. 4. P. 311–313.
- 8 Woodward R. B., Gosteli J., Ernest I., Friary R. J., Nestler G., Raman H., Sitrin R., Suter C., Whitesell J. K. // *J. Am. Chem. Soc.* 1973. Vol. 95, No. 20. P. 6853–6855.
- 9 Sato Y., Takimoto M., Mori M. // *Synlett*. 1997. No. 6. P. 734–736.
- 10 Sheddan N. A., Arion V. B., Mulzer J. // *Tetrahedron Lett.* 2006. No. 47. P. 6689–6693.
- 11 Расулов А. З., Вакулин И. В., Талипов Р. Ф., Ишмуратов Г. Ю. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2014618352 от 15.08.2014 г.