

М. М. Канчурина (к.х.н., доц.), Р. Ф. Талипов (д.х.н., проф.), И. В. Вакулин (д.х.н., проф.)

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИНТЕЗОВ α -АМИНОКИСЛОТ

Уфимский университет науки и технологий,
кафедра органической и биоорганической химии
450074 г. Уфа ул. З. Валиди, 32; e-mail: iskakovamm@mail.ru

M. M. Kanchurina, R. F. Talipov, I. V. Vakulin

QUANTIFICATION OF EFFICACY OF α -AMINOACIDS SYNTHESIS

Ufa University of Science and Technology
32, Zaki Validi Str., 450074 Ufa, Russia; e-mail: iskakovamm@mail.ru

Для расширения круга тестируемых объектов методом количественного определения эффективности органических превращений оценены эффективности синтезов фенилглицина, аланина, валина и фенилаланина в зависимости от изменения структурной сложности исходных соединений и конечных продуктов, условий и результатов проведения реакций. Тестовый вариант метода доступен по адресу <http://chemrcc.bashedu.ru/>. В целом результаты оценки экспертов и расчетная оценка (по формуле EOS 2) приводят к близким результатам, следовательно, наш подход и разработанную формулу можно использовать при оценке эффективности синтезов α -аминокислот и их производных.

Ключевые слова: аланин; валин; количественная оценка; оценка эффективности; расчетная оценка; синтезы аминокислот; структурная сложность; фенилаланин; фенилглицин; экспертная оценка.

Такая важная область органического синтеза, как тонкий органический синтез (ТОС) включает в себя огромное число органических соединений: лекарственных препаратов, красителей, химических добавок, пестицидов, поверхностно-активных веществ, синтетических ферментов и т. д. Безусловно, получение каждого продукта ТОС является сложным многостадийным процессом. Однако, благодаря успешному развитию органического синтеза и работе органиков-синтетиков, почти для каждого продукта ТОС существует несколько способов синтеза. Но отсутствие методов количественной оценки эффективности органических превращений не позволяет сравнивать синтезы одного и того вещества между собой. Поэтому разработка удовлетворительного метода количественной оценки схем органического синтеза,

To expand the range of tested objects by quantitative determination of the efficiency of organic transformations, the effectiveness of the synthesis of phenylglycine, alanine, valine and phenylalanine was evaluated depending on the change in the structural complexity of the starting compounds and final products, the conditions and results of the reactions. A test version of the method is available at <http://chemrcc.bashedu.ru/>. In general, the results of the expert assessment and the calculated assessment (according to the EOS 2 formula) lead to similar results, therefore, our approach and the developed formula can be used to assess the effectiveness of the syntheses of α -amino acids and their derivatives.

Key words: alanine; amino acid syntheses, estimated estimate; evaluation of effectiveness; expert assessment; phenylalanine; phenylglycine; quantification; structural complexity; valine.

позволяющего объективно сравнивать различные схемы синтеза одного и того же соединения между собой, является актуальной задачей. Для решения данной задачи разработан метод количественной оценки эффективности органических синтезов, тестовый вариант которого доступен по адресу <http://chemrcc.bashedu.ru/>¹⁻³. Ранее данный метод был апробирован на синтезах низкомолекулярных биорегуляторов – простагландина PGF_{2 α} ⁴, парацетамола, 9-оксо-2Е-деценной кислоты, (–)-ментола⁵. Однако на наш взгляд, основываясь на оценке эффективности синтезов лишь ограниченного количества соединений, нельзя судить о корректности данного метода.

Поэтому с целью увеличения количества тестируемых объектов мы оценили методом количественной оценки эффективности синтезы различных α -аминокислот, так как α -аминокислоты яв-

Дата поступления 28.03.23

ляются структурной единицей белков, которые, в свою очередь, составляют основу организма всего живого.

Материалы и методы исследования

Основываясь на формуле EOS 2:

$$E = e^{\frac{Str_r}{Str_p}} \cdot e^{-0.01 \frac{\Delta t}{25}} \cdot e^{-0.01 \frac{\Delta P}{101325}} \cdot e^{(OP-1)} \cdot e^{0.1(Y-1)} \cdot e^{-0.01 \frac{|\tau'N-\tau|}{\tau}},$$

где OP – оптическая чистота конечного продукта схемы превращений;

Y – общий выход конечного соединения;

Str_r – структурная сложность исходного соединения;

Str_p – структурная сложность конечного продукта;

Δt – диапазон температуры от минимальной до максимальной температуры, °C;

ΔP – диапазон давления от минимального до максимального давления, Па;

τ – общее время всех стадий синтеза, ч;

τ' – стандартное время протекания одной стадии многостадийного синтеза (по умолчанию 1 ч);

N – количество стадий синтеза,

мы оценили эффективность синтезов E фенилглицина из фенилуксусной кислоты (схема 1), бензонитрила (схема 2); аланина из ацетальдегида (схема 3), ацетонитрила (схема 4).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 приведены значения параметров для каждой стадии синтеза фенилглицина из фенилуксусной кислоты по схеме 1 и бензонитрила по схеме 2.

Таблица 1

Значения параметров для каждой стадии синтеза фенилглицина по схеме 1⁶

Номер стадии	t , °C	P , атм	τ , ч	OP , доли ед.	Y , %
1	-15	1	0.5	-	32.8
2	-15	1	1.5	0	

Таблица 2

Значения параметров для каждой стадии синтеза фенилглицина по схеме 2^{7,8}

Номер стадии	t , °C	P , атм	τ , ч	OP , доли ед.	Y , %
1	25	1	1	-	75
2	50	1	16	-	
3	25	1	4	-	88
4	65	1	3	-	91
5	100	1	5	1	98

Аналогичным образом в табл. 3, 4 приведены значения параметров для каждой стадии синтеза аланина по схемам 3, 4.

Таблица 3

Значения параметров для каждой стадии синтеза аланина по схеме 3^{8,9}

Номер стадии	t , °C	P , атм	τ , ч	OP , доли ед.	Y , %
1	115	145.2	0.17	-	68
2	100	1	5	1	98

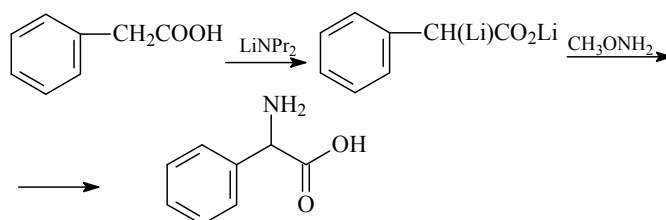


Схема 1. Синтез фенилглицина из фенилуксусной кислоты⁶

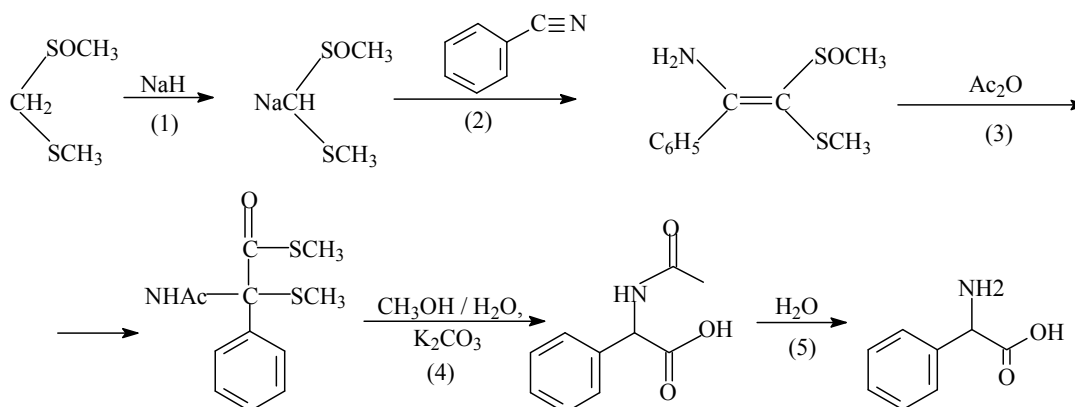


Схема 2. Синтез фенилглицина из бензонитрила^{7,8}

Таблица 4
Значения параметров для каждой стадии синтеза аланина по схеме 4^{7,8}

Номер стадии	<i>t</i> , °C	<i>P</i> , атм	<i>τ</i> , ч	<i>OP</i> , доли ед.	<i>Y</i> , %
1	25	1	1	-	76
2	50	1	16	-	
3	25	1	4	-	87
4	65	1	13	-	85
5	25	1	5.5	-	
6	100	1	5	1	98

Синтезы валина из изовалериановой кислоты (схема 5⁶), 2-метилпропаноля (схема 6^{8,9}), изобутилонитрила (схема 7^{7,8}) и фенилаланина из 3-фенилгидантоина (схема 8¹⁰), фенилэтаналь (схема 9^{8,9}) проанализированы аналогичным образом для расчета *E* – эффективности их синтезов.

Далее по формуле EOS 2 вычислены значения эффективности синтезов *E* всех вышеописанных α-аминокислот (табл. 5).

Синтезы фенилглицина на основе бензонитрила, аланина на основе ацетальдегида, валина на основе 2-метилпропаноля и фенилаланина на основе 3-фенилгидантоина имеют наибольшую эффективность, так как в этих синтезах

наибольшая разница в изменениях структурной сложности между исходным веществом и продуктом реакции, условия проведения реакций максимально приближены к нормальным условиям, оптическая чистота аминокислот равна единице и средний выход синтезов аминокислот имеет наибольшее значение.

Таблица 5
Результаты расчетов эффективности синтезов *E* α-аминокислот

Схемы синтезов аминокислот на основе		<i>E</i> по формуле EOS 2
Фенилглицин		
Схема 1	Фенилуксусная кислота	0.1396
Схема 2	Бензонитрил	0.4233
Аланин		
Схема 3	Ацетальдегид	0.7791
Схема 4	Ацетонитрил	0.6212
Валин		
Схема 5	Изовалериановая кислота	0.1623
Схема 6	2-Метилпропаналь	0.6551
Схема 7	Изобутилонитрил	0.5357
Фенилаланин		
Схема 8	3-Фенилгидантоин	0.2473
Схема 9	Фенилэтаналь	0.4754

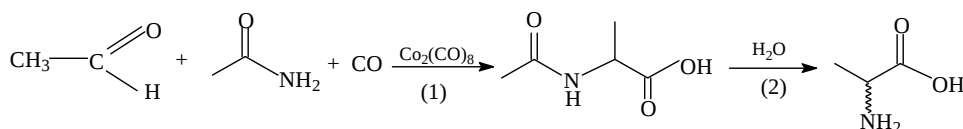


Схема 3. Синтез аланина из ацетальдегида^{8,9}

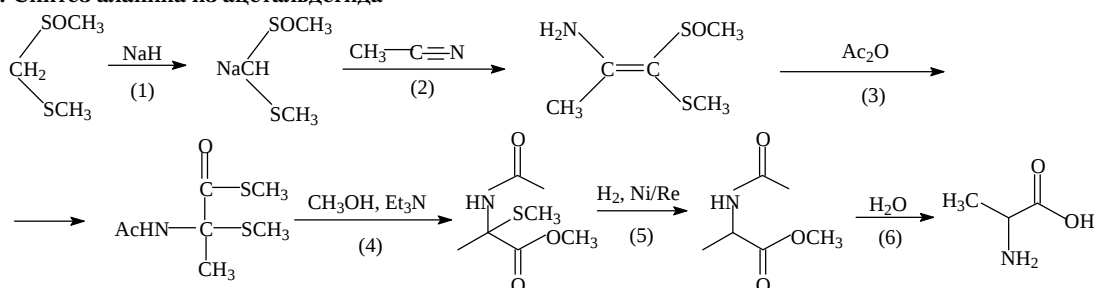


Схема 4. Синтез аланина из ацетонитрила^{7,8}

Таблица 6
Результаты экспертной оценки эффективности схем синтезов α-аминокислот

Эксперты	Фенилглицин		Аланин		Валин			Фенилаланин	
	Схема 1	Схема 2	Схема 3	Схема 4	Схема 5	Схема 6	Схема 7	Схема 8	Схема 9
Чибириев А.М	2	1	2	1	2	3	1	1	2
Бурилов В.А.	2	1	2	1	2	3	1	1	2
Боярский В.П.	2	1	1	2	3	1	2	2	1
Файзуллина Л.Х	2	1	2	1	2	3	1	1	2
Итог:	8	4	7	5	9	10	5	5	7

Таблица 7
Результаты расчетов и экспертной оценки синтезов α-аминокислот

Результаты	Фенилглицин	Аланин	Валин	Фенилаланин
Расчетный метод	2>1	3>4	6>7>5	9>8
Метод экспертной оценки	1>2	3>4	6>5>7	9>8

Дальнейшее тестирование формулы (EOS 2) проводилось методом экспертной оценки. Эксперты ранжировали различные синтезы одной и той же α -аминокислоты в порядке уменьшения их эффективности, опираясь на свой профессиональный опыт (табл. 6).

Результаты экспертной оценки и расчетного метода приводят к близким результатам (табл. 7), что позволяет сделать вывод, что данный метод может быть использован при оценке эффективности синтезов α -аминокислот и их производных.

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 профессору Боярскому В.П. (Институт химии СПбГУ, Санкт-Петербург) и доцентам Чибиряеву А.М. (Новосибирский государственный университет, Новосибирск), Бурилову В.А. (Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казань), Файзуллиной Л.Х. (УФИХ РАН, Уфа) за экспертную оценку в рамках данной работы.

Литература

1. Bertz S.H. A mathematical model of molecular complexity, in: Chemical Applications of Topology and Graph Theor.– Elsevier, 1983.– Pp.206-221.
2. Расулов А.З., Вакулин И.В., Талипов Р.Ф., Ишмуратов Г.Ю. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2014618352 «Калькулятор сложности химической реакции» // Оpubл. 15.08.2014.
3. Вакулин И. В., Талипов Р. Ф., Ишмуратов Г. Ю. Об оценке сложности химических превращений // Вестник Башкирского университета.– 2013.– Т.18, №3.– С.679-681.
4. Талипов Р. Ф., Вакулин И. В., Саяхов Р. Р., Канчурина М. М., Ишмуратов Г. Ю. Количественная оценка эффективности схем синтеза простагландина DL-PGF_{2 α} // Химия в интересах устойчивого развития.– 2018.– Т.26, №2.– С.211-216.
5. Югова А. А., Канчурина М. М., Талипов Р. Ф., Вакулин И. В., Ширязданов Р. Р. Количественная оценка эффективности синтезов биологически активных соединений // Баш. хим. ж.– 2018.– Т.25, №1.– С.13-16.
6. Yamada S., Oguri T., Shioiri T. α -Amination of carboxylic acids: a new synthesis of α -amino-acids // J.C.S. Chem. Comm.– 1972.– №10.– P.623.
7. Ogura K., Tsuchihashi G. New synthesis of α -amino acids from nitriles // J. Am. Chem. Soc.– 1974.– V.96, №6.– Pp.1960-1962.
8. Overby L.R., Ingersoll A.W. The resolution of amino acids. I. Phenylalanine and valine // J. Am. Chem. Soc.– 1951.– V.73.– Pp.3363-3366.
9. Wakamatsu H., Uda J., Yamakami N. Synthesis of N-acyl amino-acids by a carbonylation reaction // Chemistry Journal of The Chemical Society D: Chemical Communications.– 1971.– P.1540.
10. Finkbeiner H. Chelation as a driving force in organic reactions. A generic synthesis of amino acids by the carboxylation and alkylation of 3-phenylhydantoin // J. Am. Chem. Soc.– 1964.– V.86, №5.– Pp.961-962.

References

1. Bertz S.H. [A mathematical model of molecular complexity, in: Chemical Applications of Topology and Graph Theor]. Elsevier, 1983, pp.206-221.
2. Rasulov A.Z., Vakulin I.V., Talipov R.F., Ishmuratov G.Yu. *Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM №2014618352 «Kal'kulyator slozhnosti khimicheskoy reaksii» ot 15.08.2014* [Certificate of state registration of the computer program No.2014618352 «Calculator of the complexity of a chemical reaction» dated 08.15.2014].
3. Vakulin I.V., Talipov R.F., Ishmuratov G. Yu. *Ob otsenke slozhnosti khimicheskikh prevrashcheniy* [On the assessment of the complexity of chemical transformations]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta* [Bulletin of Bashkir University], 2013. vol.18, no.3, pp.679-681.
4. Talipov R.F., Vakulin I.V., Sayakhov R.R., Kanchurina M.M., Ishmuratov G.Yu. *Kolichestvennaya otsenka effektivnosti skhem sinteza prostaglandina DL-PGF_{2 α}* [Quantitative assessment of the effectiveness of prostaglandin synthesis schemes DL-PGF_{2 α}]. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya* [Chemistry for sustainable development], 2018, vol.26, no.2, pp.211-216.
5. Yugova A.A., Kanchurina M.M., Talipov R.F., Vakulin I.V., Shiriyazdanov R.R. *Kolichestvennaya otsenka effektivnosti sintezov biologicheskii aktivnykh soyedineniy* [Quantitative assessment of the efficiency of syntheses of biologically active compounds]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2018, vol.25, no.1, pp.13-16.
6. Yamada S., Oguri T., Shioiri T. [α -Amination of carboxylic acids: a new synthesis of α -amino-acids]. *J.C.S. Chem. Comm.*, 1972, no.10, p.623.
7. Ogura K., Tsuchihashi G. [New synthesis of α -amino acids from nitriles]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, vol.96, no.6, pp.1960-1962.
8. Overby L.R., Ingersoll A.W. [The resolution of amino acids. I. Phenylalanine and valine]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, vol.73, pp.3363-3366.
9. Wakamatsu H., Uda J., Yamakami N. [Synthesis of N-acyl amino-acids by a carbonylation reaction // Chemistry Journal of The Chemical Society D]. *Chemical Communications*, 1971, p.1540.
10. Finkbeiner H. [Chelation as a driving force in organic reactions. A generic synthesis of amino acids by the carboxylation and alkylation of 3-phenylhydantoin]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, vol.86, no.5, pp.961-962.