

lizidine alkaloid (–)-cytisine against human influenza virus A (H1N1) and parainfluenza virus

type 3, Natural Product Research, Volume 35, Issue 22, 2021. – P. 4256–4264.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ УГЛЕВОДОВ ПО 6-ОН ПОЛОЖЕНИЮ

Е. Е. Орачевская, Д. Л. Аветян

Научный руководитель – к.х.н., доцент ИШХБТ ТПУ Е. В. Степанова

ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, проспект Ленина, 30, orachevskayakaty@gmail.com

Арилгликозиды – это содержащиеся в лекарственных растениях производные углеводов и фенолов [1]. Трудность их использования заключается в значительной сложности добычи и выделения действующих веществ из растений [2]. Химический синтез природных молекул, сложных эфиров углеводов и их аналогов может помочь существенно упростить задачу получения арилгликозидов с целью их дальнейшего использования.

В нашей работе мы нацелены на получение 6-О-сложных эфиров. Углеводная часть арилгликозидов обладает высокой биодоступностью, поэтому присоединение к молекуле фенольных остатков и ацильной группы через сложноэфирную связь может придавать различные биологические свойства [3]. Так, например, введение различных ацильных заместителей в 6-ОН положение маннозы доказало свою противогрибковую активность [4]. Для этого мы разработали следующую схему синтеза (Рисунок 1).

Так, для решения поставленной задачи мы гликозилировали пентаацетат галактозы в присутствии диэтилэфира трифторида бора (Рисунок 1, метод **a**, выход 34 %) [5]. Далее удалили ацетильные защитные группы методом Земплена с использованием метилата натрия в метаноле (метод **b**, выход 75 %) [6]. В качестве реакции

галогенирования исследовалась применимость реакции Аппеля с использованием тетрабромметана, трифенилфосфина и пиридина (метод **c**, выход 88 %) при различных температурных условиях: 22–25 °С (48 часов), 40 °С (4 часа), 60 °С (4 часа). Лучшая конверсия субстрата 3 наблюдалась при 60 °С. Реакция Аппеля показала свою применимость в отношении галогенирования 4-метоксифенил-β-D-галактопиранозид по 6-ОН положению. Также был оптимизирован процесс выделения и очистки продукта **4a** для дальнейшего использования. По аналогии была исследована возможность введения йода вместо брома в 6 положение углеводов, для дальнейшего синтеза сложных эфиров.

Строение соединений подтверждали физико-химическими методами анализа, в частности ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопией. Полученные результаты соответствуют структуре соединений и известных литературных данных. В результате работы химическим путём были синтезированы 6-бromo-6-дезоксi-4-метоксифенил-β-D-галактопиранозид.

Исследование выполнено в рамках соглашения между Министерством науки и высшего образования Российской Федерации и Томским политехническим университетом №075-03-2021-287/6.

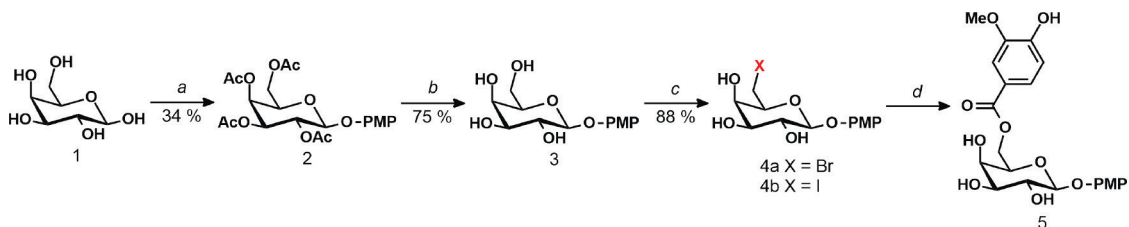


Рис. 1. Синтез 6-бromo-6-дезоксi-4-метоксифенил-β-D-галактопиранозид:

a – ¹CH₃COONa, (CH₃COO)₂O, (90 °C), 4 ч, 24-метоксифенол, BF₃•Et₂O, CH₂Cl₂, Et₃N, (22–25 °C), Ar, 48 h; **b** – CH₃ONa, CH₃OH, (22–25 °C), 1 ч; **c** – CBr₄, PPh₃, Py, (60 °C), 4 ч

Список литературы

1. Stepanova E. V., Belyanin M. L., Filimonov V. D. // *Synthesis of acyl derivatives of salicin, salirepin and arbutin Carbohydr. Res.*, 2014. – № 388. – 105–111.
2. Zhang A.-L. et al. *Phenolic and Triterpene Glycosides from the Stems of Ilex litseaefolia* // *J Nat Prod. American Chemical Society*, 2005. – Vol. 68. – № 10. – P. 1531–1535.
3. Molyneux R. J., Lee S. T., Gardner D. R., Panter K. E., James L. F. // *Phytochemicals: the good, the bad and the ugly? Phytochemistry*, 2007. – 68. – P. 22–24.
4. AlFindie M. N., Zhang Q., Subedi Y. P., Shrestha J. P., Kawasaki Y., Grilley M., ... Chang, C.-W. T. // *One-step synthesis of carbohydrate esters as antibacterial and antifungal agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2018. – 26 (3). – P. 765–774.
5. Bordes A. et al. *Synthesis, Conformational Analysis, and Complexation Study of an Iminosugar-Aza-Crown, a Sweet Chiral Cyclam Analog* // *Org Lett. American Chemical Society*, 2020. – Vol. 22. – № 6. – P. 2344–2349.
6. Zemplén G., Kunz A. *Über die Natriumverbindungen der Glucose und die Verseifung der acylierten Zucker* // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 1923. – Vol. 56. – № 7. – P. 1705–1710.

ПЛАНИРОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА С ПОМОЩЬЮ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

А. А. Орлова, Е. А. Сергеев, К. В. Никитина, А. К. Лавриненко
Научный руководитель – д.х.н., профессор В. В. Виноградов

Национальный исследовательский университет ИТМО
197101, Россия, г. Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49, лит. А, od@itmo.ru

Планирование органического синтеза, или по-другому, ретросинтез – это наиважнейший методологический подход в органической химии, заключающийся в подборе наиболее оптимального пути синтеза целевого соединения. Поскольку эта область требует наличие большого опыта и научной интуиции, ретросинтез в основном полагается на человека. Однако такой подход имеет свои ограничения, связанные с предпочтениями химика-синтетика и его полнотой знаний. С появлением искусственного интеллекта стала возможной автоматическая реализация ретросинтетического анализа с большей точностью. Существующие на данный момент алгоритмы машинного обучения, однако, не способны с достаточной точностью предсказать условия для проведения реакций, а также не учитывают выход продукта.

Таким образом, целью данного исследования является создание нового алгоритма, который будет способен спрогнозировать такие условия реакций, которые приведут к получению максимально возможного выхода для данного целевого соединения.

Выход реакции представляет собой отношение количества практически полученного продукта к его теоретическому количеству и отражает полноту протекания химической реакции.

К факторам, влияющим на выход продукта, относятся: температура, давление, присутствие катализатора, использование дополнительных реагентов и различные другие параметры. Чтобы органический синтез был эффективным, необходимо подобрать оптимальные условия синтеза, приводящие к высокому выходу продукта.

В качестве решения проблемы предлагается алгоритм, сочетающий две модели: модель прогнозирования условий синтеза и модель прогнозирования выхода. Целевая молекула подается на вход модели прогнозирования условий, где генерируется набор параметров для проведения синтеза. На основании предложенных условий с помощью модели прогнозирования выхода определяется ожидаемый выход реакции. Предложенные условия сортируются по увеличению уровня прогнозируемого выхода.

Для обучения модели с помощью автоматического парсинга из открытых источников (научных статей и патентов) была собрана база данных химических реакций и их условий. Названия молекул были преобразованы в формат SMILES, описывающий структуру химических соединений. Для повышения точности предсказаний алгоритма была проведена кластеризация химических реакций по типу превращения. В качестве представления химических реакций был