

Органический синтез будущего: автоматический или автономный?

Введение

Химическое пространство (континуум химических соединений) огромно и постоянно расширяется. Мне нравится думать о группах химических структур как о галактиках, ярко сияющих в пустоте

неизвестности. Мы как вид в значительной степени зависим от искусственно созданных молекул, не встречающихся в природе, но оживленных человеческим интеллектом. Они содержатся в пище, которую мы едим, в одежде, которую мы носим, в домах, в машинах, которые мы водим, в лекарствах, которые мы принимаем. Спрос на новые соединения, удовлетворяющие наши потребности, или на новые подходы к их получению, постоянно растет. Но как нам достичь далеких химических звезд и беспрепятственно добраться до новых планет?

Инновации в дизайне и функциональности химической лаборатории остаются сложной и долгосрочной проблемой. Она требует всестороннего понимания сути химии, а также подхода к решению задач, возникающих на рабочем месте. В этой статье рассматривается вопрос о том, как можно построить и создать устойчивую форму химической лаборатории будущего. Мы предлагаем, как это можно сделать, используя последние достижения в области автоматизации лабораторий, объединяя новейшие синтетические, аналитические и информационные технологии, а также алгоритмы искусственного интеллекта и машинного обучения (AI/ML) в единую систему, повышая ценность получаемых данных и расширяя спектр применения таких систем. Хотя основное внимание данной статье уделяется разработке молекул, которые могут найти терапевтическое применение, нетрудно представить, как такие системы могут быть использованы в других отраслях, таких как производство современных материалов, продуктов питания или разработка сельскохозяйственной продукции.



Современные тенденции в органическом синтезе

Рост автоматизации

Автоматизация органического синтеза, начиная от простых настольных реакторов и заканчивая полностью автоматизированными роботизированными платформами, объединяющими синтез, очистку и анализ, - это, несомненно, ценный технологический рубеж. Автоматизация позволяет повысить скорость и эффективность за счет возможности одновременного проведения нескольких реакций, снизить затраты, увеличить выход продукции точным контролем условий реакции и сделать передовой химический синтез более доступным для широкого круга ученых. Кроме того, может расширить пространство химических реакций, что приведет к разработке новых соединений и продуктов.

Однако эти системы зачастую поступают реактивы, полученные традиционным путем. Ещё одна нерешённая проблема заключается в том, что химию по-прежнему трудно предсказать. При смешивании ранее не проверенных пар реагентов могут возникнуть всевозможные проблемы: недостаточная растворимость, неожиданные побочные реакции, недостаточная конверсия и так далее. Практические трудности (такие как обработка и разделение продуктов) также препятствуют полной автоматизации. Оптимизация в меньших масштабах является очевидным выходом из положения. Сочетание мелкомасштабного комбинаторного синтеза с высокопроизводительным биологическим скринингом не требует больших ресурсов и оказалось [успешным](#).

Естественно, новый подход к химии требует нового оборудования (и программного обеспечения для его работы). Проточные реакторы сочетаются с устройствами непрерывного разделения фаз, выпаривания и кристаллизации, заменяя традиционную стеклянную посуду. Добавьте сюда хроматографию и аналитические инструменты, приправьте все датчиками и комплексным программным обеспечением для управления системой, и вы получите представление о том, как выглядит передовая лаборатория.

Достижения в области (био)катализа

Каталитические превращения позволяют проводить реакции, которые иначе практически невозможны, в мягких условиях и с высокими выходами. Каталитические технологии, включая катализ переходными металлами, биокатализ и органокатализ, успешно используются как в малых, так и в больших масштабах для синтеза фармацевтических препаратов, продуктов для здоровья животных, агрохимии, фунгицидов, феромонов, вкусовых и ароматических веществ. Несмотря на огромные успехи, все еще остаются

ключевые задачи, включая новые подходы, такие как комбинаторные и полуккомбинаторные методы для быстрого создания и отбора каталитических систем.

В последние два десятилетия катализ окружающей среды переживает бурный рост и является одним из основных факторов прогресса в этой области. За последнее десятилетие были изучены новые области исследований, включая каталитические технологии для сокращения отходов, энергоэффективные процессы, снижение воздействия на окружающую среду, катализ для контроля парниковых газов и более устойчивую химическую промышленность. Каталитическая [конверсия](#) CO₂ в метанол является первой целью в концепции "жидкого солнца" для технологии улавливания углерода.

Зеленая химия

Устоявшаяся химическая методология опирается на опасные материалы. Реакции обычно проводятся в органических растворителях, которые легко воспламеняются, токсичны для человека и опасны для окружающей среды. Множество реагентов содержат определенные комбинации атомов для достижения высокой реакционной способности, а значит, также являются вредными веществами. Это не только небезопасно, но и накладывает финансовое бремя, связанное с утилизацией отходов. Полвека назад возникла концепция "зеленой химии" с намерением сделать синтез экологически чистым.

Чтобы избавиться от органических растворителей, идеально подходят синтетические методы без растворителей, в том числе выделение продуктов без экстракции. Также особое внимание привлекает использование воды в качестве реакционной среды. Передача энергии с помощью микроволн и ультразвука, биокатализ и каталитические мембраны расширяют границы реакционной способности. Технологии и методики, обеспечивающие экологически безопасное производство химических веществ, будут развиваться дальше, чтобы обеспечить [устойчивое](#) будущее. Возможно, однажды "органический" синтез станет действительно органическим.

Будущее органического синтеза

Искусственный и естественный интеллект: помогать или заменять?

Конечно, наша дискуссия не могла обойтись без того, чтобы сбросить ИИ-бомбу. И грохот уже раздался. Первое лекарство, разработанное ИИ и обнаруженное ИИ, поступит на клинические испытания в 2022 году – это важная веха в истории ИИ для открытия лекарств:

"Мне очень приятно сообщить, что мы завершили наше первое клиническое испытание на человеке в фазе 0 и вошли в полную фазу 1 клинического испытания с однократной пероральной дозой нашего антифибротического препарата ISM001-055, где цель была определена с помощью ИИ, а молекула была разработана с помощью ИИ, что означает, что она открыта ИИ и разработана ИИ".

Алекс Жаворонков, Ph.D., основатель и генеральный директор компании Insilico Medicine.

Сегодня химики, как и другие исследователи в области наук о жизни, с трудом справляются с наплывом литературы. Даже с помощью поисковых систем, таких как SciFinder и Reaxys, становится чрезвычайно трудно найти нужную информацию в постоянно растущем количестве опубликованных статей и протоколов. Поиск данных и автоматическое аннотирование реакций были бы неоценимым подспорьем в этом нелегком деле. Более того, надежное [прогнозирование](#) результатов органических реакций с помощью ML также стало реальностью.

Недавние достижения в области технологий, основанных на данных, произвели революцию в химии - от изучения пространства реакций до синтеза новых молекул и материалов. В [статье](#) обсуждаются наиболее актуальные приложения этих технологических разработок, включая предсказание реакций, ретросинтез, оптимизацию реакций, проектирование катализаторов, вывод экспериментальных процедур и классификацию реакций.

В качестве следующего логического шага мы рассматриваем переход от автоматического синтеза к [автономному](#) открытию. Другими словами, если мы можем заменить руку химика на роботизированном столе, почему бы нам не заменить его мозг на компьютер? Система Lilly [Idea2Data](#), "новая парадигма для открытия лекарств", реализует эту смелую концепцию, объединяя автоматический синтез с предсказательными вычислительными моделями, которые решают, что следует синтезировать. Увлекательная дополнительная разработка была [предложена](#) для преобразования дискретных молекул в многомерное непрерывное представление и обратно. По сути, это химический язык, на котором могут говорить компьютеры при выполнении молекулярного дизайна.

Технология искусственного интеллекта в химии способна произвести революцию в планировании синтетических маршрутов. Вместо исследования непроверенных путей к целевой молекуле, можно выявить легкодоступные промежуточные соединения или их скаффолды, из которых можно получить целевую молекулу с помощью нескольких малорискованных этапов. Это может значительно снизить операционные расходы за счет выявления промежуточных продуктов, которые необходимо синтезировать в больших объемах. Кроме того, алгоритмы ИИ могут обнаружить неизвестные на сегодняшний день химические превращения. Одним словом, технологии на основе ИИ в химии могут не только улучшить навигацию в пространстве химических превращений, но и привести к открытию новых химических соединений. Однако машинному интеллекту не хватает креативности и стратегического планирования, которые необходимы для НИОКР. Как

выразились [Бриньолфссон и Митчел](#) и прекрасно перефразировали [Гриффен и соавторы](#), "ИИ не заменит химиков, но химики, использующие ИИ, заменят тех, кто этого не делает".

Появление новых синтетических путей

Разработка новых химических методологий имеет решающее значение для автоматизации синтеза. Инструментарий химика-синтетика [огромный](#), но только несколько типов реакций были найдены подходящими для автоматизации, в основном образование амидов, соединения Сузуки-Мияуры и Бухвальда-Хартвига, нуклеофильное замещение и восстановительное аминирование. Идеальные методы должны быть простыми, широко применимыми к различным субстратам и не требовать трудоемких этапов очистки. Разработка надежных и универсальных синтетических методов жизненно необходима для автоматизации химии. Доступ к большим массивам данных о результатах химических реакций (включая мало представленные в литературе отрицательные результаты) является необходимым условием для развития ML-технологий в этой области. Такие алгоритмы также перспективны для разработки удобных и экономичных методов one-pot, альтернативных многостадийному синтезу.

Заключение

Органический синтез претерпевает изменения, в ходе которых эффективность использования человеческих ресурсов становится не менее важной, чем использование материалов, учитывая финансовые ограничения и экологические нормы. Достижения в области технологий и оборудования способствуют более комплексному, системному подходу к лабораторным исследованиям, позволяя химикам работать более продуктивно, используя междисциплинарный подход. Прогресс в этой области обусловлен взаимосвязанными разработками в физической и теоретической химии, катализе, новых синтетических методах и подходах, инновационном оборудовании, вычислениях и робототехнике. Как любая другая дисциплина, богатая данными, органический синтез нуждается в надлежащем внедрении ИТ в интересах исследований и промышленности.

Как ученые, мы обязаны внедрять инновации в дизайн и функциональность химической лаборатории. Мы должны признать важность химии для научных достижений и стремиться облегчить выполнение задач в лаборатории. Для этого мы должны использовать последние достижения в автоматизации, синтетических, аналитических и информационных технологиях, а также алгоритмах AI/ML для создания платформ, которые повысят ценность данных и позволят больше времени уделять открытиям. Давайте вместе отправимся в это путешествие, чтобы создать прогрессивную и автоматизированную химическую лабораторию!