

Komputerowo Wspomagane Odkrywanie Bezprecedensowych Reakcji Typu One-Pot I Funkcjonalnych Analogów Leków

mgr. Ahmad Makkawi

Promotor: prof. B. A. Grzybowski

Integracja komputerów z chemią zrewolucjonizowała tę dziedzinę, szczególnie w rozwiązywaniu problemów, zarządzaniu danymi i projektowaniu syntezy wspomaganej przez sztuczną inteligencję. Początkowo używane do prostego przechowywania danych i obliczeń, nowoczesne narzędzia obliczeniowe odgrywają obecnie kluczową rolę w planowaniu złożonych ścieżek syntezy, co jest możliwe dzięki postępom w teorii grafów, algorytmach reakcji sieciowych i modelowaniu chemii kwantowej. Kiedyś spotykane ze sceptycyzmem, AI udowodniło, że jest w stanie naśladować aspekty ludzkiego rozumowania w syntezie organicznej.

Kluczowym przykładem tego postępu jest oprogramowanie Allchemy, które było niezastąpionym towarzyszem mojej pracy doktorskiej, dostarczając syntetycznych pomysłów i planów, które następnie postanowiłem przetestować w laboratorium. W przeciwieństwie do starszych narzędzi, które dostarczają tylko podstawowych rekomendacji, takich jak LHASA E.J. Corey'a, Allchemy—kompleksowa platforma do syntezy *in silico*, retro i forward—przyjmuje bardziej wyrafinowane podejście, łącząc kilka wyspecjalizowanych narzędzi. Jego różne moduły współpracują ze sobą, aby sprostać złożonym wyzwaniom, takim jak selekcja potencjalnych kandydatów na leki, badanie mechanizmów reakcji, a nawet eksploracja chemicznego pochodzenia życia. Tworzy jasne, logiczne ścieżki reakcji i upraszcza eksplorację sieci chemicznych, przyspieszając odkrywanie cząsteczek. Łącząc ogromną bazę wiedzy o reakcjach z zasadami chemii fizyczno-organicznej, projektuje i optymalizuje syntetyczne ścieżki i strategie nawet dla bardzo złożonych celów, a także może pracować na poziomie mechanistycznych kroków, aby wymyślać nowe transformacje, w tym procesy wieloskładnikowe i przegrupowania karbokationów.

W moim pierwszym badaniu początkowo skupiłem się na jednym z modułów Allchemy (znanym również jako **Mech**), narzędziu obliczeniowym, które wykazało swoją zdolność do projektowania nowych reakcji wieloskładnikowych (MCR) i syntez w jednym naczyniu poprzez integrację mechanizmów reakcji z zasadami chemii fizyczno-

organicznej. Wykorzystując moduł **Mech**, algorytm przewidział ścieżki mechanistyczne definiujące nowe MCR, oszacował szybkości kinetyczne i zidentyfikował potencjalne produkty uboczne. Moja praca koncentrowała się głównie na walidacji i optymalizacji, poprzez syntezę eksperymentalną, tych przewidywań. Udało mi się wygenerować szereg „ram molekularnych”, w tym nowe związki oparte na trójcyklicznym szkielecie węglowym, i porównać reakcje bezpośredniej i sprzężonej addycji—podkreślając kluczową rolę HMPA w rozróżnianiu tych mechanizmów. W badaniu zbadano również konkurencyjne reakcje uboczne, które moduł **Mech** systematycznie identyfikował i śledził. Jego przewidywania dotyczące selektywności reakcji i konkurencji mechanistycznej były ściśle powiązane z wynikami eksperymentów, co potwierdza dokładność modelu. Należy odnotować, że powyższe narzędzie przyspiesza odkrywanie reakcji, ale nie eliminuje potrzeby praktycznej optymalizacji eksperymentalnej, podkreślając znaczenie utrzymywania chemika-człowieka „w pętli”.

Patrząc w przyszłość, włączenie mechanizmów rodnikowych i cykli katalitycznych jeszcze bardziej zwiększy moc predykcyjną modułu. Łącząc zautomatyzowaną eksplorację mechanistyczną z racjonalnym filtrowaniem, moduł **Mech** okazał się skuteczny w łączeniu chemii obliczeniowej i eksperymentalnej, napędzając innowacje w projektowaniu reakcji syntetycznych.

Mój drugi projekt dotyczył wykorzystania modułu **Analog** firmy Allchemy do opracowywania leków. Ostatnie postępy obliczeniowe przekształciły projektowanie leków analogowych, umożliwiając wydajną syntezę analogów strukturalnych przy użyciu zoptymalizowanych ścieżek. Narzędzia sztucznej inteligencji generatywnej, takie jak Allchemy-**Analog**, integrują przewidywania właściwości molekularnych z podobieństwem docelowym, aby kierować projektowaniem rusztowania *de novo*. W tym projekcie eksperymentalnie oceniłem moduł, który opiera się na podstawieniach bioizosterycznych, analizie retrosyntetycznej i kierowanej syntezie w celu tworzenia różnorodnych analogów. Przepływ pracy zapewniał elastyczność i uwzględniał ograniczenia grup funkcyjnych dzięki udoskonalonym protokołom i adaptowalnym blokom chemicznym. Moja walidacja eksperymentalna skupiała się na projektowaniu, syntezie i testowaniu analogów ketoprofenu i donepezilu. Zsyntetyzowano siedem analogów ketoprofenu i pięć donepezilu, większość wykazała mikromolarne do nanomolowych powinowactwa wiązania. Jeden analog ketoprofenu nieznacznie przewyższył oryginał, a analog donepezilu osiągnął silne powinowactwo 36 nM do AChE (z ang. acetylcholinesterase), ściśle odpowiadające związkowi macierzystemu.

Te eksperymentalne powinowactwa wiązania są zgodne z teoretycznymi przewidywaniami wewnętrznej sieci neuronowej Allchemy (a także z przewidywaniami programów dokujących) z dokładnością rzędu wielkości. Wyniki te pokazują, jak narzędzia komputerowe mogą uprościć projektowanie analogów leków i warunkują potrzebę lepszych metod predykcyjnych w opracowywaniu leków.