

【背景と目的】

有機化合物の合成経路を情報化学的に求めることを目的として、今まで多くの有機合成経路設計システムが開発されてきた。有機合成経路設計システムは標的構造からその前駆体構造を求めることを繰り返し、標的構造を合成するための反応経路を導出する。

現在、船津研究室では AIPHOS、KOSP、TOSP という 3 つの有機合成経路設計システムを開発している。これらのシステムにおける処理の流れを図 1 に示した。AIPHOS と KOSP には戦略部位を獲得する行程、得られた戦略部位をもとに前駆体骨格を発生させる行程、脱離基付与や反応評価を行う行程、の 3 つの行程があり、これらを経て前駆体構造が導出される。この 2 つのシステムでは戦略部位を獲得する際の戦略が異なる。TOSP も同様に戦略部位を獲得し、その部位をもとに前駆体構造を導出するが、他の 2 つのシステムとは考え方が異なる。TOSP では、人名反応などにおける反応物・生成物間の構造変化の情報を抽出した Transform を標的構造に適用できるかどうかを判断し、適用可能な箇所があればその部位に Transform を適用することで前駆体構造を導出する。このシステムで得られる反応経路は人名反応をもとに導出されたものであるため、実現可能性が高いという特徴がある。しかし一方で TOSP では、1 つの戦略部位に対して 1 つの前駆体構造しか得られないため、獲得した戦略部位を有効に活用しているとはいえない。

そこで本研究では、この点を改良するために戦略部位の統合を行うことを目的とする。戦略部位の統合では、まず TOSP で得られる戦略部位を、AIPHOS や KOSP で前駆体骨格を発生させるモジュールである Generator に渡す。これにより、論理操作に基づいた戦略部位の切断や、結合の組み換えが体系的に行われるため、今までのシステムでは得られない反応経路が得られると考えられる。

【手法】

戦略部位を統合した場合の処理の流れを図 2 に示す。戦略部位の統合を行うために、まず標的構造を入力として、AIPHOS、KOSP、TOSP をそれぞれ実行し、戦略部位を獲得する。その後、戦略部位を 1 箇所を集め、Generator で利用できるように変換を行う。変換を行う際には、重複した戦略部位は削除した。最後に、変換された戦略部位を Generator に渡し、前駆体骨格の発生、脱離基付与、反応評価の処理を通して前駆体構造を導出する。

戦略部位の統合の効果を検証するために、AIPHOS、KOSP、TOSP のそれぞれを実行した場合と戦略部位の統合を行った場合

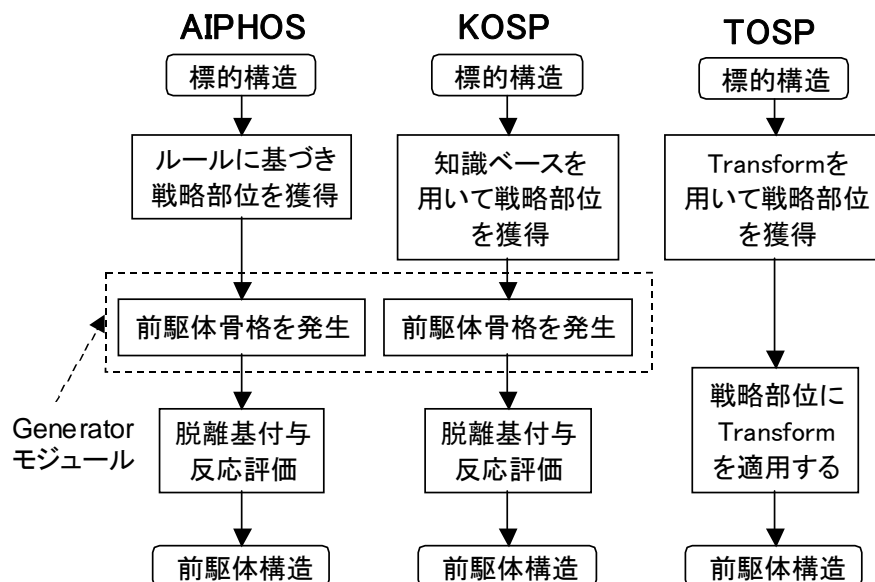


図1 AIPHOS、KOSP、TOSPの処理の流れ

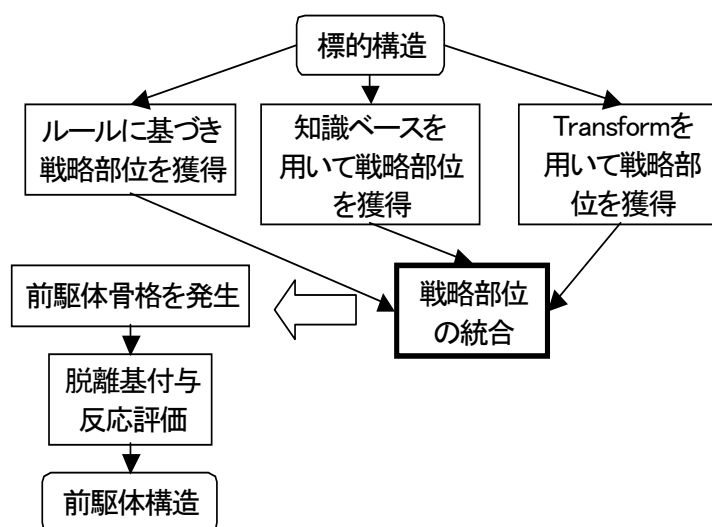


図2 戦略部位の統合を行った場合の処理の流れ

の反応経路の数を比較した。

【結果】

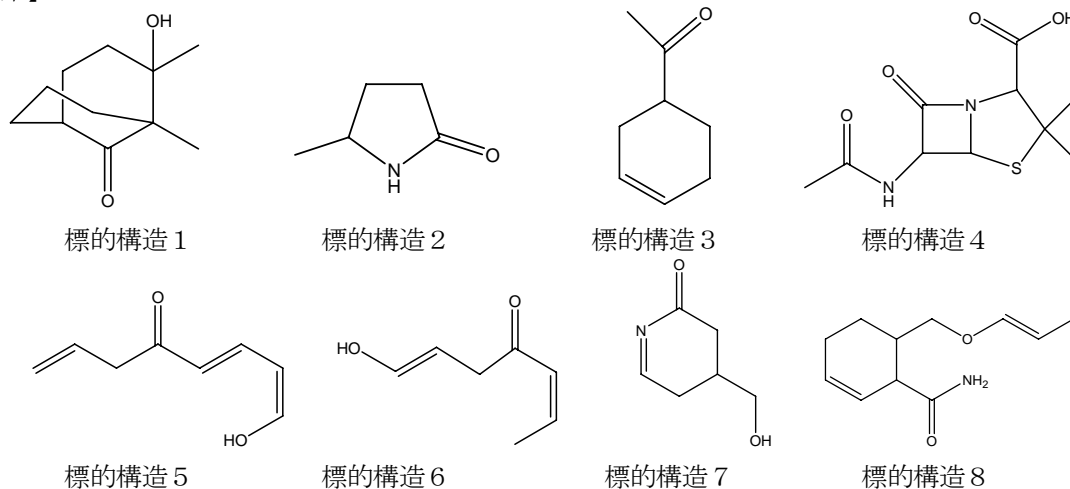


図3 検証に用いた標的構造

表1 統合前後で得られた反応経路の数

	戦略部位の統合を行わない				戦略部位の統合後
	AIPHOS	KOSP	TOSP	合計	
標的構造 1	87	14	110	211	595
標的構造 2	54	3	17	74	128
標的構造 3	29	11	41	81	261
標的構造 4	82	3	16	101	225
標的構造 5	151	7	18	176	273
標的構造 6	163	7	18	188	258
標的構造 7	38	5	17	60	111
標的構造 8	34	8	27	69	200

図3に検証に用いた標的構造を示す。また表1に、標的構造に対して戦略部位の統合前と統合後で導出された反応経路の数を示す。戦略部位の統合を行った時の反応経路の数は、戦略部位の統合を行わない時の反応経路の数に対し、試行した標的構造全てにおいて増加した。この結果から戦略部位の統合によって今までのシステムで見られなかった反応経路が導出されていることが確認された。

【結言】

TOSPの戦略部位を有効に活用することを目指して、AIPHOS、KOSP、TOSPの各システムから得られた戦略部位の統合を行った。いくつかの標的構造を入力として、戦略部位の統合を行った有機合成経路設計システムを実行することで、今までのシステムでは得られなかった反応経路が導出されていることを確認した。また今回検証に用いた標的構造に対して新しく得られた反応経路の多くは、反応評価を行った結果、現在知られていない反応経路を与える可能性が示唆された。今後本研究室では、有機合成経路設計システムのさらなる機能強化を目指して、改良を行っていく予定である。

参考文献

- [1] 船津公人, 六本木一人, 能勢容幸, 竹内雅志, 藤井三穂子, クライアント/サーバ型有機合成設計システムの開発, 第25回情報化学討論会講演要旨集, 61-64, 2002