

ディビジョン番号	3
ディビジョン名	理論化学・情報化学・計算化学

大項目	2. 情報化学
中項目	2-2. ケモインフォマティクス
小項目	2-2-3. 合成経路設計

概要																			
<p>合成経路設計は、1960年代から研究開発が行われ現状数種のシステムが入手可能である。しかし単独で十分な機能を有するものはなく、文献検索システムと組み合わせて合成経路の網羅性を上げるとともに、反応評価システムにより反応の妥当性評価を行う必要がある。</p> <p>今後は、エキスパートシステムとして合成経路設計システム自体の改良を進めるとともに、他のシステムと組み合わせた統合的なプラットフォームの構築が望まれる。</p>	<p>表. 合成経路設計と関連技術</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>技術分野</th> <th>システム例</th> <th>開発者</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1次文献</td> <td>J. Am. Chem. Soc. Chem. Asian J.</td> <td>アメリカ化学会 日本化学会</td> </tr> <tr> <td>文献検索</td> <td>SciFinder JDream II</td> <td>アメリカ化学会 (独)化学技術振興機構</td> </tr> <tr> <td>反応データベース検索</td> <td>ISIS Crossfire Beilstein</td> <td>Elsevier MDL Beilstein Institute</td> </tr> <tr> <td>合成経路設計</td> <td>AIPHOS/KOSP SYNSUP</td> <td>東大、船津公人 M. Bersohn・住友化学</td> </tr> <tr> <td>反応評価</td> <td>SOPHIA, RESUK TS Search</td> <td>東大、船津公人 山口大、堀憲次</td> </tr> </tbody> </table>	技術分野	システム例	開発者	1次文献	J. Am. Chem. Soc. Chem. Asian J.	アメリカ化学会 日本化学会	文献検索	SciFinder JDream II	アメリカ化学会 (独)化学技術振興機構	反応データベース検索	ISIS Crossfire Beilstein	Elsevier MDL Beilstein Institute	合成経路設計	AIPHOS/KOSP SYNSUP	東大、船津公人 M. Bersohn・住友化学	反応評価	SOPHIA, RESUK TS Search	東大、船津公人 山口大、堀憲次
技術分野	システム例	開発者																	
1次文献	J. Am. Chem. Soc. Chem. Asian J.	アメリカ化学会 日本化学会																	
文献検索	SciFinder JDream II	アメリカ化学会 (独)化学技術振興機構																	
反応データベース検索	ISIS Crossfire Beilstein	Elsevier MDL Beilstein Institute																	
合成経路設計	AIPHOS/KOSP SYNSUP	東大、船津公人 M. Bersohn・住友化学																	
反応評価	SOPHIA, RESUK TS Search	東大、船津公人 山口大、堀憲次																	
現状と最前線																			
<p>合成経路設計は、情報化学と有機化学の境界領域のテーマとして研究が始まり、今日ではケモインフォマティクスの一分野として分類されている。以下に述べる各種システム名と開発の経緯については総説ならびに成書を参照されたい^{1,2}。</p> <p>歴史</p> <p>1960年代から欧米の大学において合成経路設計の研究が始まり、コンピュータの発展と平行して多くのシステムが提案されてきた。その中で、E. J. CoreyとW. T. Wipkeにより開発されたOCSS（後のLHASA）が嚆矢である。M. BersohnもSYNSUPの原型となるシステムの開発を始めた。どちらも既知の反応を整理した知識ベースをもとに逆合成を行う、いわゆる情報指向型システムである。前者は対話型、後者は非対話型もしくはバッチ型という特徴がある。</p> <p>1970年代にJ. Gasteigerらは、CICLOPS（後のEROS）の開発を始めた。これは、反応を結合と電子対の組み換えで取り扱う、いわゆる論理指向型システムである。この頃欧州では企業連合が結成されWipkeが開発したSECSをベースにCASPの共同開発が行われた。</p> <p>1980年代になって、情報指向型システム研究の副産物として反応データベース検索システムSYNLIB、REACCSが開発され市販された。その後企業を中心に広く普及することになった。</p> <p>1990年代になると欧米企業において合成経路設計システムに対する関心が低下した。一方国内では、船津公人によりAIPHOSの開発が始まり、関西化学工業協会のプロジェクトとして改良が進められた。これを受け継いだシステムが富士通株式会社から販売されている。</p>																			

課題と解決策

これまで種々開発された中で今日普及しているのは情報指向型システムである。また、ユーザと対話を行わないバッチ型のシステムの有用性が認められている。この種のシステムの課題は、可能なルートを網羅するために大量の知識ベースを構築すること、一方膨大なルートの中で妥当性が低いルートを除外するために、知識ベースの質の向上、およびルート探索アルゴリズムの改良が必要である。反応データベースから知識ベースを自動構築する試みが種々行われているが、反応のスコープを十分規定した知識ベースの構築には課題が残されている。

提案ルートの質を向上させるための方法として、合成経路設計システムが提示するルートを他のシステムで評価する手法について種々検討が行われている。反応データベース検索により類似度の高い反応例の有無による評価³⁾、あるいはMO計算による遷移状態計算による評価方法についての提案などがある。

- 1) Chen W. L. Chemoinformatics: Past, Present, and Future, J. Chem. Inf. Model., 2006, 46, 2230-2255.
- 2) Handbook of Chemoinformatics; Gasteiger J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003.
- 3) 吉田潤一編 ロボット・マイクロ合成最前線(化学フロンティア)有機合成の新戦略, 化学同人, 2004

将来予測と方向性

合成経路設計と反応データベースおよび反応評価システムを統合的に使用できる共通プラットフォームについて、Gasteiger や船津らにより検討が進められている。その基盤として、ライセンスの制約がない反応データベースの構築が課題になると思われる。一方、Elsevier MDL社では、反応データベース検索システム ISENTRIS に Reaction Planner という機能をつけ、完全一致検索に限定されているものの、対話型で合成経路設計ができるようにしている。また、逆合成機能の可能性について調査中である。

化学研究において、合成経路設計は一つの重要なプロセスであるが、これを含めた分子設計トータルシステムについて船津らにより研究開発が行われている。このようなケモインフォマティックスの総合的なシステムとして発展させることにより、合成経路設計システムの研究現場への普及が進むものと期待される。

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

非営利団体による反応データベースの構築体制の確立

合成経路設計システム、および関連システムのWEBによるデータ交換形式の標準化、および共通プラットフォームの構築

- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

共通プラットフォーム上での合成経路設計システム、および関連システムのシームレスな利用環境の確立

キーワード

合成経路設計、情報指向型、論理指向型、対話型、バッチ型、知識ベース

(執筆者: 高島 哲彦)