

1. はじめに

我々はこれまで合成経路開発に遷移状態データベース (TSDB) [1]をどのように利用するかについて検討を行ってきた。TSDB を合成経路開発に利用するための一つの方法として、『合成経路設計システムより提案された合成経路の可能性を、TSDB のデータを用いた反応解析により評価する』ことが考えられる。TSDB の検索エンジンである FIND_TSINFO[2]では、反応物・生成物の構造を基にした検索のみが可能であった。合成経路設計システムより得られる合成経路 (反応スキーム) を直接利用して検索を行うことができれば、更に効率よくデータを得ることができると考えられる。そこで今回新たに、合成経路設計システムと連動した反応検索の機能を追加した。本研究では、合成経路設計システムの一つである Fujitsu の AIPHOS/KOSP 又は TOSP より提案された合成経路の可能性を、TSDB を用いて評価する手順についての検討を行ったので報告する。

2. FIND_TSINFO による反応検索

TSDB には反応に関与する分子の構造が CT(Connection Table)ファイルとして登録されている。これらの CT ファイルを、反応スキームを保存可能な ChemDraw の CDX ファイル形式へと

変換することができる。今回その機能を有するプログラムの開発を行った。この変換を行うと FIND_TSINFO を用いた反応検索が可能となる。この検索では、反応物のみを用いた検索も可能であるため、副反応も予測可能と考えられる。それら副反応の解析を行うことで、創出された合成経路の有用性の評価も可能となると考えられる。

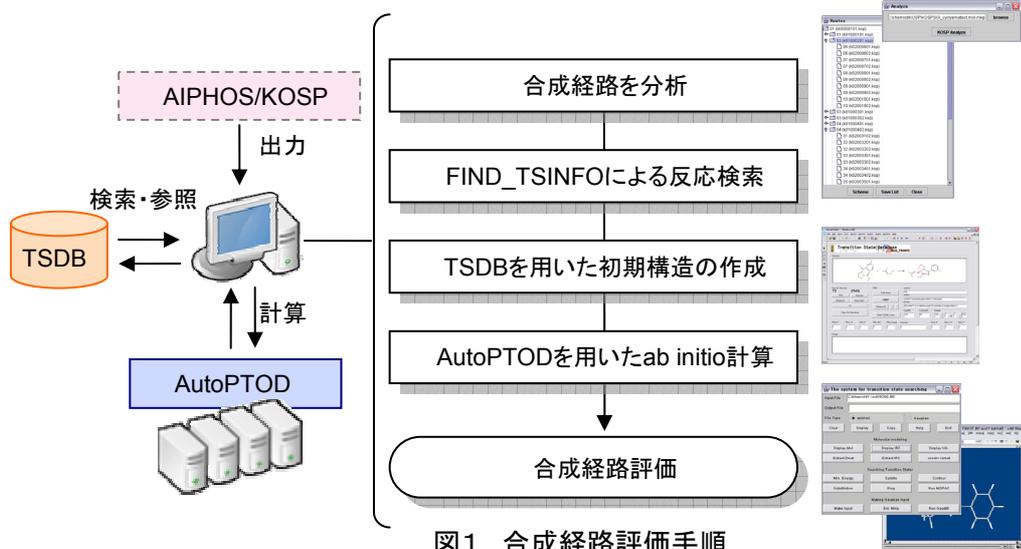
3. 合成経路評価手順

合成経路の可能性の評価は、以下の手順で行う。

- (1) AIPHOS/KOSP 又は TOSP により合成経路を創出する。
 - (2) それら経路に対し FIND_TSINFO を用いた反応検索を行って類似反応を見出す。
 - (3) その類似反応の遷移状態を基に TS_Search を用いて MO 計算のための初期構造を作成する。
 - (4) Auto_PTOD[3]を用いて遷移状態を計算する。
- これらの手順を図 1 に示した。合成経路の創出から評価までのこれら一連の手順は、コンピュータによる自動化が可能である。現在、プログラム開発などを行いこの自動化の作業を進めているところである。

4. 合成経路評価

前述の合成経路評価手順を、実際に TOSP より提案された 1-(cyclohex-3-enyl)ethanone の合成経路



について適用した。得られた 6 種類の経路の中から評価を行う対象として、図 2 (A) に示す Diels-Alder 反応を選択した。まず、この経路に関して FIND_TSINFO による検索を行ったが、結果は 0 件であった。そこで、類似構造を持つ分子の反応も見出せるよう、検索用反応スキーム図 2 (B)を作成した。こ

*tor@sparklx.chem.yamaguchi-u.ac.jp

**kenji@sparklx.chem.yamaguchi-u.ac.jp

のスキームでは、目的経路が Diles-Alder 反応であることを踏まえ、その「反応中心」のみを残した。ChemFinder では反応検索を行う際に、「反応中心」を考慮した検索を行うことができるが、考慮した検索では 2 件 (図 2 (B) そのもの及び、図 2 (C))、考慮しない検索では 12 件の類似反応が見出された。その中には、先に示した 2 件の Diles-Alder 反応が含まれていた。しかしながら、他の例においては、分子内反応の反応中心が正しく認識されていないようである。

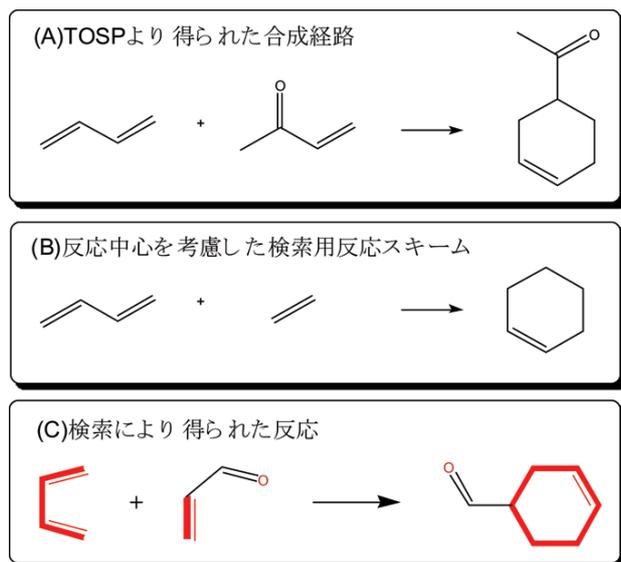


図2. 反応スキーム

反応中心を考慮して得られた 2 件の中より、合成経路に最も類似している反応図 2 (C) の TS に、TS_Search を用いてメチル基を導入し部分最適化を行った。得られた構造を初期構造とし、B3LYP/6-31G(d) レベルで計算を行い、目的経路の TS を得た。使用した初期構造及び得られた TS の構造を図 3 に示した。また目的経路の反応物・生成物の最適化も行いその活性化エネルギーを計算したところ、 $16.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ という結果が得られた。これはこの反応が常温で進行する目安となる。

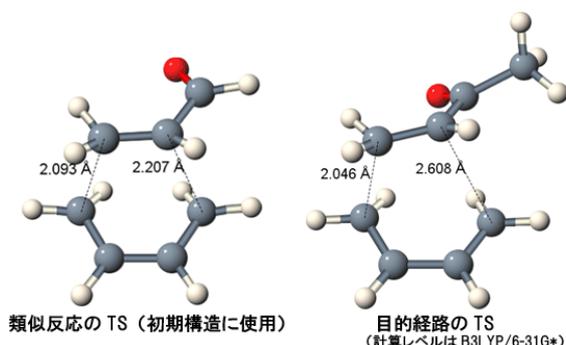


図3. TS の構造

5. まとめ

TSDB 中に存在する類似反応の TS を初期構造に使用して計算を行うことによって、短時間で目的経路の TS を探索することができた。これにより、短い時間で目的経路の反応解析を行い、合成経路評価へとつなげてゆくことが可能となった。また、この反応解析により得られた結果を TSDB へフィードバックすることで、データの充実を図って行くこともできると考えられる。

TSDB が新規合成経路を開発するときを使用されることを考えると、その中に合成経路設計システムにより提案された経路がそのまま登録されていると考えにくい。従って今回のように類似の反応を見出し、それを使用することが非常に重要であると考えられる。これらの手順を自動化し、得られたすべての合成経路に対して適用することによって、経路の絞込みの時間短縮に効果を発揮すると考えられる。

6. これからの課題

今回 TSDB を用いて合成経路の評価を行うことができたが、まだ多くの課題が残っている。その一つに反応検索の問題が挙げられる。ChemFinder は、分子内反応や、反応前後で分子構造が大きく変わるような複雑な反応の反応中心を正しく認識することができず、検索時に見落としてしまうことがある。これに関しては、合成経路設計システムが経路創出の際に利用している戦略部位の情報などを参考にすると、より正確な反応検索を行うことができると考えられる。今後これについて検討及びシステムの改良が必要であろう。また、TSDB に登録されているデータ数が向上すれば、当然評価することのできる合成経路の数は向上する。従って、多岐に渡る化学反応の遷移状態を計算し TSDB へ登録するという作業は依然として必要である。この作業も引き続き行っている。

今回実際に合成経路の評価を行うことができたことを踏まえ、データ数の向上と改良を行ってゆくことで、TSDB は必ず実践的なシステムへとつなげてゆくことができると考えている。

謝辞

本研究で使用した AIPHOS/KOSP の構築及び使用方法の指導を Fujitsu に行って頂いた。ここに付記して感謝する。

参考文献

- [1] 堀憲次, 山口徹, 岡野克彦, *J. Comput. Aided Chem.*, 5, 26-32(2004)
- [2] 山口徹, 堀憲次, 遷移状態データベース V, 第 26 回情報化学討論会 JP19 (2003).
- [3] 山口徹, 堀憲次, 遷移状態データベース VI, 日本コンピュータ化学会 2004 春季年会 1013 (2004).