

専攻	材料システム 工学専攻	学籍番号	847550	指導教官氏名	
申請者氏名	Del Carpio Muñoz Carlos Adriel				

論文要旨

論文題目	自動有機合成設計システム A I P H O S における合成前駆体推定に関する研究
------	--

(要旨 1,200 字以内)

現在の有機合成の設計をコンピューター支援のもとで処理する場合、大きく分けて合成反応データベースを検索する方法と、化合物の構造情報の処理のみを通じて前駆体構造を推定する方法がある。後者は新規の反応の発見や反応の開発に有効である。本研究では、後者の方法に従って標的化合物の合成前駆体を予測するための一連の手法を開発した。さらに合成前駆体から標的化合物を得るための反応の妥当性を自動的に行いような手法も検討した。

まず標的化合物を合成する場合、構造情報の一つである DISCONNECTION SITE、すなわち逆合成のための STRATEGY AREA を考え、それを自動的に獲得するための方法を検討した。その結果、その獲得には、分子のトポロジカル情報、有機合成に意味のある標的化合物中の環構造、その芳香族性そして分子内の官能基の情報が特に重要であることが判明した。このことに従って、それらを特に設定し、それらの情報のコンピューター内での表現法を開発した。そしてそれらの情報をもとに化学者が考えるような DISCONNECTION SITE を推定し、その切断、再結合操作によって、合成前駆体の候補を推定し、その出力が可能なシステムの開発に成功した。

さらに本システムでは、出力された合成前駆体から標的構造を生成する反応の妥当性を両者の安定性から評価することも可能にした。この評価に必要なとされる、任意の構造に対する 4 つの物理化学パラメーター $\Delta q \sigma$ (σ Charge)、 $\Delta q \pi$ (π Charge)、 P (分極率)、 R_e (Residual electronegativity) をおのおのの原子に対して計算するプログラムを開発し、それらを用いて、反応のモデル化を試みた。

このような反応モデルを用いて、ある出発物質から生成物を獲得するための化学反応つまり結合の切断またはその形成が行われるための出発物質の化学及

び物理的な特徴を設定することにより、前駆体を推定することが可能となった。

この解析を行うために本研究では、Retrosynthetical Spaceと呼ぶ、ある多次元空間を設定し、この上に反応システムの両側の化合物を上で述べたパラメーターによって表現することを試みた。このときに、推定された前駆体の候補の各々について、互いに他と比較することによって、反応出発物質としてなにを選択すれば良いかが判断でき、また同時に、その反応が妥当であるかどうか

も検討することができる。

以上の事から、反応の出発物質と生成物の物理化学的パラメーターから反応の妥当性及び前駆体構造を推定できることが明かとなった。

10

15

20

25

A NOVEL APPROACH TO THE PERCEPTION OF SYNTHONS DIRECTED TO THE
AUTOMATIC SYNTHESIS DESIGN SYSTEM AIPHOS.

CARLOS ADRIEL DEL CARPIO MUNOZ.

The present is a study on a series of AI operations directed to the automation of the process of planning and handling organic synthesis.

This type of computer oriented approaches are of two types, one is concerned with the construction and retrieval of organic reaction data bases, and the other is an AI oriented approach, where only the information about the characteristics, chemical and topological aspects of the target molecule play an important role.

The study carried out here is of the latter type. Accordingly in the first stage of the process, the AI operations used are those oriented to a minute extraction of the topological, and physicochemical information of the target molecule. It has been found that essentially the functional groups existent in the molecule, the rings and their aromaticity are the characteristics that influence in a high degree the strategy leading to a design of the most convenient path to produce the target.

Based on this information a strategy was designed so as to automatically suggest disconnection bonds in a target molecule.

Furthermore a study was also performed to provide the system

with capabilities of reaction feasibility evaluations. This is done by means of a chemical reaction modelling process. Furthermore these operations allow the prediction of the best precursors for a determined synthetical step.

Reactions are modeled by parameters that are expression of the electrical circumstances of the atoms constituting the molecule. These parameters are related to the electronic distribution of the electrons, and are the sigma charge, the pi charge, polarizabilities and residual electronegativities.

To analyze a precursor, this is displayed on the retrosynthetical space. By means of the models of reaction the mechanism of reaction is selected. Moreover its stability can be compared with that of the target molecule and by means of this operation the selection of the precursor is performed.

The system has proved to have good performance and promises a more global analysis of many other types of reactions that can be applied to the planning of organic synthesis.