総 説

マイクロコンピュータを用いる有機合成のシステム化

内 丸 忠 文*・原 昭 二*

Systematization of Organic Synthesis through the Assistance of a Micro-computer.

Tadafumi UCHIMARU* and Shoji HARA*

The programmed flow preparation (PFP) system for application of a micro-computer to various aspects of the synthetic research has been developed. The PFP system for oligodeoxyribonucleotide and peptide synthesis consists of the programs and the data base for the synthesis design and the preparation equipments. The preparation apparatus consists of a reactor, an extractor, an evaporator and a liquid chromatograph. In this apparatus, most of the operations in preparation processes are carried out by flow manipulations and can be automatically controlled with a micro-computer.

As a key step for the further development of the PFP system to make it applicable to a wide scope of synthetic research, a micro-computer program for the design of the synthetic routes to complicated molecules has been compiled. This program, written in BASIC, generates the synthetic intermediates retrosynthetically. The application of this program to the synthetic route planning of an alkaloid is also described.

1. はじめに

最近、集積回路をはじめとする電子技術およびその周辺技術の進展に伴い、マイクロコンピュータの性能は飛躍的に向上し、今までコンピュータには比較的縁遠かった有機合成化学者にとっても身近な存在となってきた。マイクロコンピュータは演算、情報の処理・記憶に優れているばかりでなく、インターフェイスを介して各種測定機器、実験装置との間で情報のやり取りを行うことも可能である。しかし現状では、このようなマイクロコンピュータの特性が有機合成化学の研究に生かされるまでには至っていないように思われる。著者らはマイクロコンピュータを導入することにより合成化学の研究における煩雑さを軽減することができるものと期待し、効率的な研究システムの開発を目標としてきた。すなわち、合成化学の研究において必要とされる文献検索、合成経路・実験操作の設計、合成反応の実施およびその記録などの

一連の作業をシステム化し効率化することを目指した。著者らはこのシステムを“プログラム流れ合成システム”(programmed flow preparation system. 以下 PFP システム)と呼んでいる(図1)¹⁾。本稿ではこのシステムに関して今までに得られた成果について紹介する。

Fig. 1 The programmed flow preparation system.

2. ペプチド、デオキシリボヌクレオチドの液相合成のための PFP システム

ペプチド、ヌクレオチドは生命科学と深く係わりをも

* 東京薬科大学 ()

* Tokyo College of Pharmacy ()

2.1. 合成設計のためのプログラムおよびデータベースの作成 ペプチド、デオキシリボヌクレオチドの合成経路の設計をコンピュータを用いて行う試みは、既に I. Ugi²⁾, H. G. Khorana ら³⁾ によって報告されている。著者らの研究室では、ペプチド液相合成における合成経路設計のためのマイクロコンピュータ用プログラムを作

マイクロコンピュータによって出力された合成経路を実際の合成に移すためには、どのような手順で試薬を混合し反応を行うか、また生成物の単離・精製はどのように行うか、すなわち具体的な実験操作の設計が必要となる。そこで著者らは研究室で行った実験あるいは文献の情報を基にして、ペプチド、ヌクレオチド液相合成の標準的な実験操作をファイルしたデータベースを作成し、反応名を指定することによって検索できるようなシステムを作った⁹⁾。実験操作に関して必要な情報は全てフローチャート化し、簡易言語を用いてフロッピーディスク上に記憶させた。図2にペプチド液相合成の縮合段階において縮合試薬として DPPA⁶⁾を用いる場合のフローチャートを示す。すなわち、反応名として“DPPA 法”を指定した後、縮合させるアミノ酸シーケンスを通常の3文字表記で入力し、さらに反応スケールを指示すると

必要な試薬、溶媒の量が計算され、図2に示すフローチャートが打ち出される。したがって、このフローチャートの指示をそのまま実験に移すことができる。

このプログラムは、記憶している標準的な実験操作のデータを修正することもでき、実験記録のファイリングシステムとしても活用できる。またこのようにフローチャートの形で実験操作に関する情報を記憶させておくと、次に述べるマイクロコンピュータの制御による合成の自動化の際にも都合がよい。

2.2 流れ合成装置およびその自動化 従来、実験室では合成実験における試薬の注入・混合、抽出、濃縮、精製などの各工程は非連続的な手操作によって行われてきた。しかし、これらの工程を連続的な“流れ”の中に組み込むことができれば、マイクロコンピュータの支援の下に合成反応を行うことが容易になり、その自動化も可能になる。そこで著者らは合成実験の各工程を“流れ”の中に組み込むという観点に立って、ペプチド、ヌクレオチドの液相合成法を見直し、そのための“流れ合成装置”を設計・製作した⁹⁾。この装置は反応槽、抽出・濃縮装置および精製のためのカラムクロマトグラフから構成され、各装置間の溶液の移送は加圧送液によって行えるよう設計されている。図3にペプチド液相合成のための装置の概略を示す⁹⁾。反応は従来と同様バッチ方式で行われるが、反応槽は加圧送液を円滑に行えるよう工夫した。抽出および酸、塩基、飽和食塩水による洗浄の

段階には液滴抽出法を採用した⁹⁾。この方法を用いると有機層、水層の間の分配過程が分液漏斗を用いる場合に比べ効率化されるため⁹⁾、短時間で目的とする粗分画を得ることができる。抽出溶液はボウ硝カラムで脱水、次いで静止型エバポレータで濃縮された後、残渣に注入溶媒が加えられ、分取型 HPLC (高性能液体クロマトグラフ) 装置に導入される。装置の各部は耐圧ガラス管、PTFE (ポリテトラフルオロエチレン) 管から成り、流路の各分岐部分には耐圧電動バルブを使用し流路の切り換えが自由に行えるようにした。耐圧ガラスと PTFE 管の接続には、加圧送液に耐えるよう新たに開発した耐圧性ガラス-PTFE 管連結法を用いた¹⁰⁾。この装置は密閉型式であり、合成実験の各工程は“フロー型式”で行われる。特に反応の後処理は連続操作となるため、従来法に比べ迅速化される。

この流れ合成装置の自動化は、マイクロコンピュータと合成装置をインターフェイスを介してつなぐことによって実現できる。すなわち、前述した実験操作に関するフローチャート化された情報に基づいて、電動バルブの切り換え、および反応装置中の送液ポンプ、スターラーの電源の断続を操作するための制御プログラムを作成し、マイクロコンピュータに入力しておき、この情報をインターフェイスを通して合成装置に送ればよい。著者らの研究室では、マイクロコンピュータの I/O ポートからの出力信号を増幅し、リレーを作動させることによって合

1: argon cylinder; 2: electromagnetic valve; 3: flow meter; 4: eight-channel valve; 5: condenser; 6: aspirator; 7: reactor; 8: three-channel valve; 9: pre-column; 10: 1 N-HCl; 11: water; 12: sat. NaCl aq. soln; 13: sat. NaHCO₃ aq. soln; 14: dryer; 15: pump; 16: solvent flask; 17: evaporator; 18: separation column; 19: detector; 20: stirrer.

Fig. 3 The preparation apparatus for the liquid phase peptide synthesis.

成装置に情報を送るインターフェイスを製作した。制御のためのプログラムには簡易言語を用い、できるだけ簡単な書式を採用した¹¹⁾。図4にデオキシリボヌクレオチド合成の縮合段階の制御プログラムの一部と対応するフローチャートを示す。制御プログラムのTの次の6桁の数字は合成装置に情報を送る時間を示し、アルファベット C, N, F は操作の内容、すなわちそれぞれ電動バルブの切り換え、電源のオン、オフを表わしている。さらにその右の数字はコンピュータのポート番号および制御されるべきバルブあるいは機器の番号、バルブの回転回数などを規定している。

この装置を用いて、縮合試薬として DPPA を用いるエンケファリン類縁体の合成⁹⁾、リン酸トリエステル法による16種のデオキシリボヌクレオチドの合成¹¹⁾を試みたところ、どちらの場合にも保護・脱保護、縮合反応の全ての段階に本装置を適用することができた。図3の太線はエンケファリン類縁体合成の際の縮合段階で用いられる流路を示している。デオキシリボヌクレオチドの合成に関しては、16種類のダイマー全ての合成について合成装置を制御するためのプログラムを作成し、自動化を達成した。

3. 複雑な有機化合物の合成経路設計のためのプログラム

著者らは PFP システムをより一般的な合成システムに発展させることを目指し、次の段階として合成経路設計のためのプログラムの作成を試みた。

3.1. プログラムの作成方針 複雑な有機化合物の合成設計にコンピュータを利用する試みは、E. J. Corey 教授らによる OCSS, LHASA の開発をはじめとして¹²⁾、これまで数多くの研究者によって手がけられており、さまざまな方法論が展開されている¹³⁾。しかしながら、これらのプログラムのほとんどは大型ないしミニコンピュータ用のものであり、マイクロコンピュータ上で走るものとしては、わずかに R. Barone ら¹⁴⁾のプログラムが報告されているに過ぎない。しかも彼らのプログラムの適用範囲は現在までのところ、比較的構造の簡単なヘテロ環化合物に限られているようである。

複雑な有機化合物の合成経路の設計は、可能な合成経路を捜し出し、それぞれの適用性を評価することによって行われる。適確な評価を下すためには、これまでに報告されている合成反応に関する文献情報の裏付けと、出

Fig. 4 The flow chart and the program of the coupling reaction for deoxyribonucleotide preparation.

Diels-Alder 反応, エン反応, Claisen, Cope 転位などに関するパターンを加え, さらに酸化・還元などの官能基変換についても自動的に取り扱えるようにした。

3.3. プログラムの流れ 標的化合物の入力はディスプレイ上に描かれる構造式を見ながら結合行列を入力することによって行われる。標的化合物の入力がなされると, コンピュータによってヘテロ原子, 置換基, 不飽和結合などの官能基が捜し出される。そして, ケト・エノール変換あるいは官能基変換の可能性を検討しながら, 図5をはじめプログラム中に組み込まれている retrosynthesis のパターンが可能か否かを調べる。可能である場合には前駆体の結合行列が計算され, フロッピーディスク上に記憶される。標的化合物中の全ての官能基についての検討を行い, それが終了すると, ディスプレイ上あるいはプリンタ上に前駆体が出力される。その中から研究者が最も適当と判断するものを選択し, それを標的化合物として同様の作業を繰り返すことにより retrosynthesis を進めていく。また, retrosynthesis の途中

において外から指示を与えて官能基変換を行うこと, 用いる官能基あるいは切断する結合を指定して retrosynthesis を行うこともできるようにした。

3.4. 適用例 標的化合物としてイボガミン(1)を取り挙げ, このプログラムで, その retrosynthesis を試みた。外から特別に指示を与えることなく可能な前駆体を捜させたところ, 計算時間約15分で第一段階の前駆体約40個が出力された。この中で図6に示すものは, 実際にイボガミン(1)あるいはその類縁体の合成中間体として用いられている。B.M. Trost らによって報告された合成経路¹⁵⁾は, さらに retrosynthesis を続け, プログラムによって自動的に出力された前駆体を順次選択することによって示すことができた(図7)。

以上述べてきたプログラムはコンピュータによって合成経路の設計を全て行うというところまでは至らないが, マイコンコンピュータ上で走り, 合成経路についてさまざまな可能性を示し示唆を与える点で, 合成設計を行う研究者の身近なよき相談相手となるものと期待している。

Fig. 6 The synthetic predecessors of ibogamine generated by the program.

Fig. 7 The retrosynthesis of ibogamine (the synthetic route reported by B.M. Trost *et al.*)

4. おわりに

本稿は、著者らの PFP システムの紹介に終始したが、今日のマイクロコンピュータの性能を考えると、より多様な形で合成化学の研究に活用することができると思われる。しかし、演算速度、記憶容量の点で大型コンピュータがマイクロコンピュータに優れることは言うまでもなく、しだいに大型コンピュータも一般化しつつある現在、両者を使い分けていくことが必要であろう。PFP システムはまだその端緒についたばかりであるが、今後このような点も考慮に入れて、その充実・高度化を図っていきたいと思っている。なお、本稿で紹介したプログラムは N-BASIC (一部機械語を含む) で書かれており、NEC の PC シリーズのマイクロコンピュータ上で走らせることができる。

最近の遺伝子工学などをはじめとする科学技術の進歩は、必要とするさまざまな手法をシステムティックに構成していくことによってなされた。今日、複雑な有機化合物の合成が次々と報告されているが、合成化学における方法論をシステム化することが望まれており、それが関連諸分野の進歩にもつながるのではないだろうか。著者らは現在から将来にわたりそのようなシステムが展開されるものと信じ、期待している。読者諸賢のご批判を載ければ幸いである。

最後に、PFP システムの開発に参加された本学臨床薬理学教室、岡 希太郎助教授、第二薬化学教室、奥川徹、江口政尚氏に感謝します。

(昭和 59 年 3 月 28 日受理)

文 献

- 1) 原 昭二, ファルマシア, **19**, 887 (1983); 原 昭二, 「有機合成とコンピュータ (有機合成化学協会企画)」, p.77, (1983) シーエムシー
- 2) I. Ugi, *Rec. Chem. Prog.*, **30**, 289 (1969); I. Ugi, *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **5**, 229 (1971)
- 3) G. J. Powers, R. L. Jones, C. A. Randall, N. H. Caruthers, J. H. van de Sande, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 875 (1975)
- 4) 江口政尚, 原 昭二, 化学の領域, **36**, 761 (1982)
- 5) T. Uchimaru, M. Eguchi, S. Hara, *Peptide Chem.*, **21**, 37 (1984)
- 6) T. Shioiri, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 859 (1974)
- 7) 原 昭二, 岡 希太郎, 土橋保夫, 大熊俊一, 薬学雑誌, **102**, 107 (1982); K. Oka, Y. Dobashi, T. Ohkuma, S. Hara, *J. Chromatogr.*, **217**, 387 (1981)
- 8) 原 昭二, 岡 希太郎, 土橋保夫, 大熊俊一, 薬学雑誌, **102**, 107 (1982)
- 9) 原 昭二, 土橋保夫, 土橋 朗, 化学の領域, **36**, 752 (1982)
- 10) S. Hara, *USP*, **4**, 289,620 (1981)
- 11) S. Hara, T. Okugawa, T. Ohkuma, M. Eguchi, K. Oka, *Nucleic Acids Research, Symp. Ser.*, **11**, 85 (1982)
- 12) E. J. Corey, *Q. Rev. Chem. Soc.*, **25**, 455 (1971); E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.*, **14**, 19 (1967); E. J. Corey, W. T. Wipke, *Science*, **166**, 178 (1969); E. J. Corey, W. T. Wipke, R. D. Cramer III, W. J. Howe, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 421 (1972)
- 13) 総説としてたとえば次のようなものがある。M. Bersohn, A. Esack, *Chem. Rev.*, **76**, 269 (1976); J. Haggin, *Chem. Eng. News*, **61**, 7 (1983); A. K. Long, S. D. Rubenstein, L. J. Joncas, *ibid.*, **61**, 22 (1983), 時田澄男, 栗原章浩訳, 現代化学, **1983**, (12) 48; 工藤喜弘, 「有機合成とコンピュータ (有機合成化学協会企画)」 p.49, (1983), シーエムシー: 岡 良和, 有機化, **31**, 68 (1973)
- 14) R. Barone, M. Chanon, P. Cadiot, J. M. Cense, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **91**, 333 (1982)
- 15) B. M. Trost, S. A. Godleski, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3930 (1978)
- 16) P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4121
- 17) W. Nagata, S. Hirai, T. Okumura, K. Kawata, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1650 (1968)
- 18) J. P. Kutney, F. Bylsma, *ibid.*, **92**, 6090 (1970)
- 19) J. W. Huffman, C. B. S. Rao, T. Kamiya, *J. Org. Chem.*, **32**, 697 (1967)