

NMR 分析における 自動化のこころみ

住友化学工業(株) 有機合成研究所

 藤 田 邦 彦
 増 井 秀 行
 森 本 真 次

Reseaches on Automatization for NMR Measurement and Structure Elucidation

 Sumitomo Chemical Co., Ltd.
 Organic Synthesis Research Laboratory
 Kunihiko FUJITA
 Hideyuki MASUI
 Shinji MORIMOTO

Nuclear magnetic resonance (NMR) is one of the most widely available analytical methods for the elucidation of chemical structures and reaction mechanisms. Recently, much effective chemical information has been obtained, due to advances and development in hardware (high performance super conducting magnets and computers; speedup and capacity enlargement) and software (measuring techniques, such as 2D-NMR spectroscopy).

In this paper, we discuss the following items that we are investigating for the purpose of improving the efficiency of R&D.

[Automated and centralized NMR measurement using the automatic sample preparation robotic system (AutoPrep)]

[Introduction and development of the automated structure elucidation systems for NMR spectra]

はじめに

核磁気共鳴(NMR)は化学構造や反応機構の解明をするうえで、最も強力な分析方法の一つである。NMR法では、分子を構成する原子(^1H -NMRでは水素、 ^{13}C -NMRでは炭素、等)の数、性質、結合状態を正確に得ることができる。特に近年、大型の超伝導磁石の開発やコンピュータの高速化、大容量化等のハード面の進歩と、これに加えて2次元NMR分光法などの測定技術、データ処理法などのソフト面の開発もあり、従来にも増して有効な化学構造の情報が得られるようになった。これにともない、有機化合物を取り扱う研究者は、毎日のようにNMRスペクトルを測定し、解析する必要に迫られている。

そこで本稿では、これら研究者のNMR分析の負担軽減を目的として、当社で取り組んでいるNMR分析の自動化、効率的運用について紹介する。まず前半でNMR測定の自動化とその集中測定体制について述べ、後半では得られたスペクトルの解析ツールであるデータベース管理システムの導入・運用、更には当社独自に開発した構造解析システム、そして当社関連化合物のスペクトルデータの収集・登録体制について紹介する。

NMR 測定の自動化と集中測定体制

1. 構築の経緯(測定の統合化、自動化)

当社においては、在阪地区研究所(高槻地区、春日出地区、宝塚地区)の大型分析機器の統合化利用の検討を従来から進めてきており、最初に「単結晶X線解析」について宝塚地区での統合測定を開始してきた。

その後、有機合成研究のキーとなる分析手法であるNMRおよびMS測定の効率化とコストダウンを念頭において、在阪地区研究所の大型分析機器の統合化を推進してきた。その中で、NMR測定の統合化について、以下のように役割分担がなされた。

- ・日常分析の集中測定:有機合成研究所(高槻地区)
- ・社内データベース構築:有機合成研究所(高槻地区)
- ・構造解析:各地区研究所

この統合化により、研究開発の推進に一層寄与するものと期待された。これを受け、有機合成研究所において、1996年8月からNMR集中測定がスタートした。当初は既存のNMR装置(270MHz)の自動化(オートサンプラー装置設置)をはかり、各依頼試料の測定と社内データベース構築用測定を行っていたが、NMR測定の集中化が順調に図られ、年々測定

件数の増加がみられたことから、一層の体制効率化整備の必要性に迫られ、1998年6月に全自動NMRシステムを導入するに至った。

2. NMR 測定の自動化

(1) NMR システムの概要

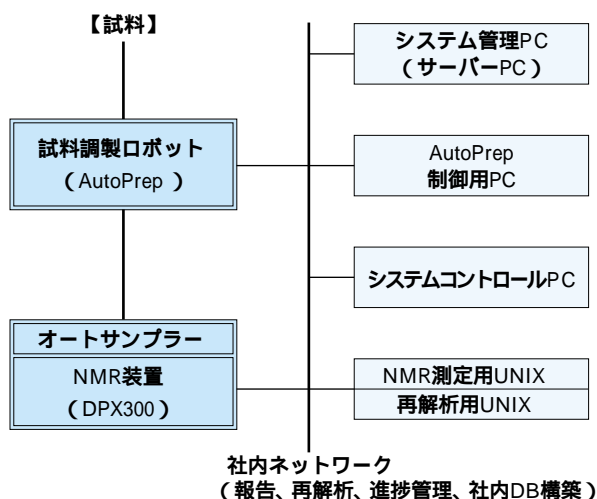
1998年6月に、Bruker社の全自動NMRシステムを導入した。その仕様は以下のとおりである。

* ハード構成

- DPX300型 NMR 装置(300MHz)
- 試料溶液調製ロボット(AutoPrep)
- NMR チューブ用オートサンプラー(120 検体)
- LIMS システム(SampleTrack);
- 各機器はネットワークで接続
- コンピュータ(UNIX、Windows NT)
- カラープロッター、白黒レーザープリンター
- エアコンプレッサー、エアドライヤー(エア供給)
- 無停電電源設備

その概要を第1図に、全体写真を第2図に示す。

第1図 新規NMRシステムの概要



第2図 NMR全体図



なお、SampleTrackは、Bruker社が開発した分析システム用LIMS(Laboratory Information Management System)の名称である。SampleTrackはAutoPrepやNMRのコンピュータとネットワークで接続され、実験命令の発信や実験状況受信ならびに異常検知等を行い、全ての履歴を記録し、全自動NMRシステムを総合的に管理している。SampleTrackはクライアント/サーバーの構成となっており、10秒おきに実験状況確認が行なわれており、異常があればサーバーPCにエラーが記録・表示される。また、試料調製条件、NMR測定条件、NMRデータは、2種類のバーコード(バイアル瓶用バーコード：SampleID番号、NMRチューブ用バーコード：チューブID番号)により管理している。

(2) AutoPrep システムの概要

Bruker社試料溶液調製ロボット(AutoPrep)の仕様と機能をまとめる。また、AutoPrepの全体写真を第3図に示す。

第3図 AutoPrep図



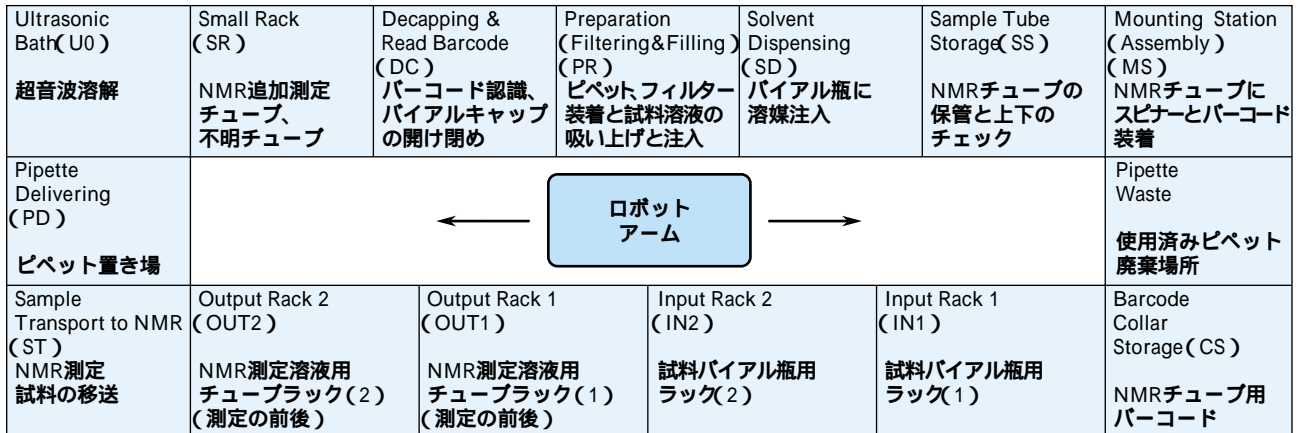
(i) 試料溶液自動調製の概要

依頼者がバイアル瓶に秤量した試料は、キャップをした状態でAutoPrepのスタートラックに置く(ここまでは人手によるが以降は自動操作)。可動式ロボットアームに掴まれて各ステーションで単位操作を実施した後、NMRチューブに所定量の試料溶液を入れ、試料調製は完了する(合計約8分間)。引き続き、AutoPrepとNMR測定装置間をトランスファーステーションを用いオートサンプラーへ移送し、そこからNMR本体へと搬送され、測定後はAutoPrepのOutput Rackに戻ってくる。

(ii) 仕様および機能

- ・可動式ロボットアーム
- ・13種類のステーション(第4図に概要を示す)

第 4 図 AutoPrepシステムの概要



- ・ 15 ステップの単位操作を実施
- ・ 試料調製速度は8分 / 検体
- ・ 溶媒の選択は4種類のうちの1つ
- ・ 各種センサー(可視光、赤外線)による動作進行状態の確認
- ・ ロボットアームの位置確認
- ・ ステージの回転によるバイアル瓶のキャップ開閉
- ・ 超音波槽による試料溶解
- ・ フィルター使用による固形分のろ過
- ・ NMR チューブへのバーコードカラー付与
- ・ NMR チューブの所定位置へのスピナー装着
- ・ NMR チューブのキャップ閉め
- ・ トランスファーラインによる NMR 装置本体との連結

(3) 測定のフロー

(i) 実験準備

- ・ バイアル瓶への試料の秤量とバーコード貼付(人手による; 依頼者)
- ・ NMR 測定依頼書作成(人手による; 依頼者)
- ・ 試料溶液調製条件と NMR 測定条件の入力; SampleTrack 使用(人手による; 担当者)
- ・ バイアル瓶の AutoPrep へのセット(人手による; 担当者)

(ii) 試料調製と測定(詳細は後述)

- ・ 試料溶液、NMR チューブの調製(AutoPrep により自動)
- ・ 溶液入り NMR チューブの搬送; AutoPrep NMR へ(トランスファーライン)
- ・ NMR 測定(オートサンプラーにより自動)
- ・ NMR チューブの返却; NMR AutoPrep へ(トランスファーライン)

(iii) データ解析と報告

- ・ データ処理、解析、印刷(すべて自動)
- ・ 進行結果確認; SampleTrack(PC 画面チェック; 担当者)

- ・ 結果報告; チャート送付またはネットワーク経由で電子データ取得(担当者 or 依頼者)
- ・ データ再解析; 担当者へ依頼、ネットワーク解析も可能

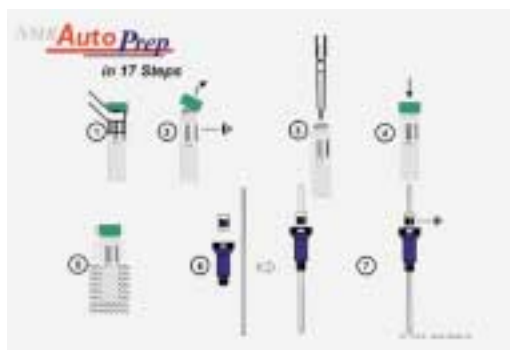
特に、AutoPrep による自動調製操作の詳細について以下に説明する。なお、第 5 図にその流れを模式的に示す。

- ① インプットラックに置かれたバイアル瓶をロボットアームが持ち上げて移動させる。
- ② デキャッピングステーションで、バイアル瓶のバーコードが読み込まれ(AutoPrep が試料調製条件を認識)、バイアル瓶のキャップを開ける。
- ③ 溶媒タンクから、バイアル瓶に重水素化溶媒を入れる。
- ④ デキャッピングステーションで、バイアル瓶のキャップを閉める。
- ⑤ 超音波槽で試料を溶解させる。
- ⑥ チューブラックから NMR チューブを取り出して、マウンティングステーションへ運び、NMR チューブの所定位置にバーコードとスピナーを装着する。
- ⑦ デキャッピングステーションで、NMR チューブのバーコードが読み込まれる(NMR 測定パラメーター認識と NMR データ管理に使用される)。なお、途中でスピナーの位置が確認される。
- ⑧ NMR チューブをプレパレーションステーションへ運び、後で使用される NMR チューブ用キャップを所定の位置へセットする。
- ⑨ 超音波槽で溶解が終了した試料溶液は、デキャッピングステーションで、バイアル瓶のキャップを開け、プレパレーションステーションへ運ぶ。ここで、ロボットアームは自分の位置(座標軸)のチェックを行う。
- ⑩ ピペット置き場からひとつのピペットを選択し、プレパレーションステーションでピペットの先端にフィルターを装着する。

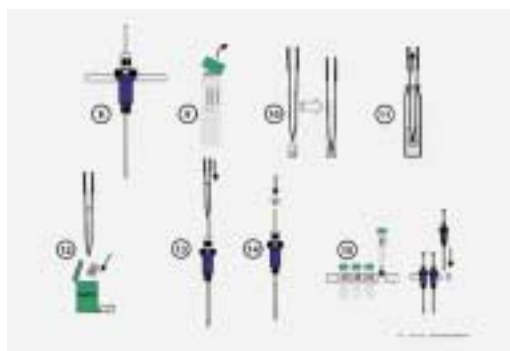
- ⑪ プレパレーションステーションで、バイアル瓶に入った試料溶液をフィルター付きピペットで吸い上げる。
- ⑫ プレパレーションステーションで、ピペットの先端のフィルターを外す。
- ⑬ プレパレーションステーションで、NMR チューブに試料溶液を入れる。
- ⑭ プレパレーションステーションで、NMR チューブにキャップを装着する。
- ⑮ 試料溶液の入ったNMR チューブを、アウトプットラックに運ぶ。バイアル瓶は、デキャッピングステーションでキャップをし、最初のインプットラックへ戻す。
- ⑯ トランスファーステーションにより1本ずつサンプルチェンジャーへ載せ、NMR 測定を行う。測定後はアウトプットラックへ戻す。

第5図

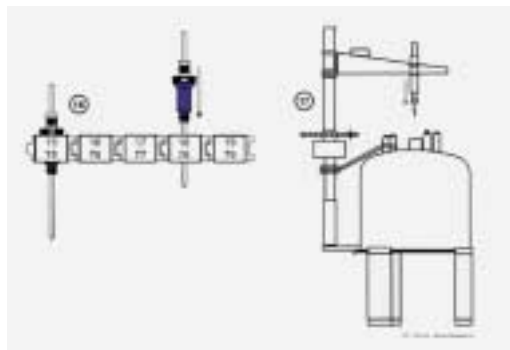
第5図-1



第5図-2



第5図-3



3. NMR 測定の集中体制化

(1) 対象部門

当初は在阪地区(高槻地区、春日出地区、宝塚地区)研究所の統合利用を目的に開始したが、その後、後に述べる「自動構造解析システム」のスペクトルデータ収集ともドッキングさせ、他地区特に工場部門からの測定依頼にも対応し、全社的な利用・集中測定化を図っている。また、関連会社についても利用可能なものとしている。以下に、利用部署を示す。

高槻地区(有機合成研究所) 春日出地区(情報電子化学品研究所、生物環境科学研究所) 宝塚地区(農業化学品研究所) 三沢工場、大分工場、関連会社等

(2) 測定依頼受付

- ・高槻地区：依頼書および試料を所定の場所へ持参
- ・春日出および宝塚地区：専用ボックスによる社内便利用
- ・社内他地区：社内LANによる電子依頼。
試料輸送は宅急便利用
- ・関連会社：在高槻、在春日出は上記の当該地区に準じ、その他は宅急便利用

(3) NMR 測定条件

構造解析に必要な情報量と測定時間および結果報告のレスポンスを勘案して、第1表のようなNMR 測定条件を標準としている。なお、積算時間等の測定パラメーターの変更は必要に応じて対応している。

なお、集中測定体制下での試料およびデータの流れを第6図にまとめる。

第1表 NMR測定条件

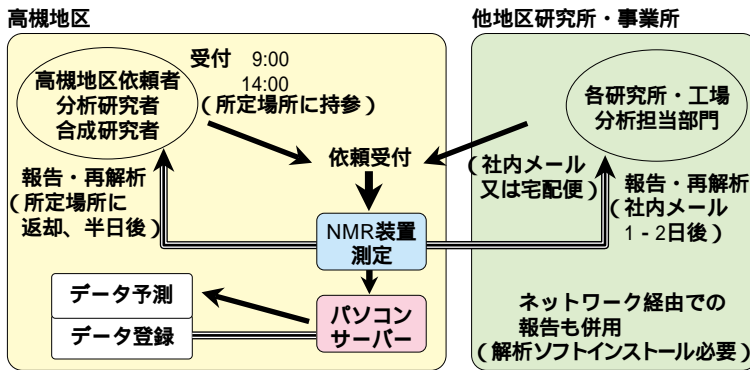
NMR測定モード	試料量*(mg)	測定時間(分)	積算回数
¹ H NMR	5~10	1.2	16
¹³ C NMR	20	15	256
DEPT NMR(45,90,135)	20	15×3	256
H-H COSY NMR	20	43	8
H-C COSY NMR	30	305	64
合計	-	409	-

*)分子量が300以下の場合

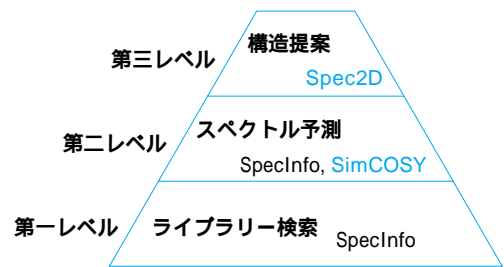
(4) 測定結果の報告

測定終了後に社内便でのチャート紙を送付しているが、解析ソフトがインストールされている場合には生データの社内LAN 経由での報告も実施している。試料受付より報告までは、社内便利用の場合平日~2日であり、今後は電子報告形式を増加する予定である。

第 6 図 試料・データの流れ



第 7 図 構造解析システムの分類



自動構造解析システム

1. 経緯

研究者が未知の化合物の構造解析を行う場合、そのスペクトル(例:質量(MS)スペクトル、赤外吸収(IR)スペクトル、核磁気共鳴(NMR)スペクトルなど)を測定し、専門知識や経験を駆使し、部分構造を推定し、それを組み立てて構造を提案している。ある場合には過去のデータを参照し、存在する可能性の高い部分構造を導き出すが、類似構造のデータが存在する場合には、容易に構造を確定できる。そこで、既知の化合物のスペクトルデータベースを構築することになるが、当社ではコンピュータを用いた検索を可能とするため、当初、スペクトルデータの管理システムを開発したが、現在、SpecInfoを導入し、全社システムとして運用している。また、構造解析の自動化をさらに推進するため、複数機関との共同研究により、新規の構造解析システムの開発を継続中である。

2. 構造解析システムの現状

構造解析システムは3つのレベルに分類¹⁾される。第一レベルはライブラリー検索型(Library search)で、第二レベルは構造情報からスペクトルを予測(Spectrum prediction)するものであり、第三レベルは構造解析システムの最終目標であるスペクトルからの構造提案(Structure generation)を可能とするものである(第7図)。当社では、構造解析の自動化のため、それぞれのレベルについて取り組んでおり、それらを以下に紹介する。

(1) ライブラリー検索システム

BASF(独)を中心にして原型が開発されたSpecInfo²⁾を、1989年に有機合成研究所に導入し、高速ネットワークを通じて、全社での利用を可能とした。数度のバージョンアップの後、UNIXのクライアント/サーバー形式として運用している。さらに、自社開発のスペクトルデータ管理システム(SPECTRA³⁾)

のデータをフォーマット変換した後、SpecInfoのユーザーデータベースとして統合し、現在、全体で約41万件のスペクトル(第2表)を有し、イントラネットを通じ、全社関連部門で利用できる環境を整備し運用している。SpecInfoには、後述するように自社関連化合物のNMRスペクトルデータのデータベースへの登録を継続しており、ライブラリー検索を全社で可能とするとともに、NMRスペクトルの予測にも活用している。現在、SpecInfoの新バージョンがCreon・Lab・Control(独)で開発されており、UNIX版とWindowsNT版とで提供されている。

第 2 表 スペクトルデータベース内訳(SpecInfo)

項目	データ数
構造	370,000
¹³ C-NMRスペクトル	193,000
¹ H-NMRスペクトル	10,000
¹⁵ N, ¹⁷ O, ¹⁹ F, ³¹ P-NMRスペクトル	6,000
Massスペクトル	174,000
IRスペクトル	30,000
全スペクトル数	413,000

SpecInfoは以下の特徴を有する統合的なシステムである。

- ・提供されるスペクトルデータ量は世界最大である。
- ・構造、化合物名、スペクトルデータなどの検索が可能である。
- ・NMR(¹H, ¹³Cなど)スペクトルの予測が可能で、予測に用いたデータの参照が可能である。
- ・クライアント/サーバー形式でマルチユーザー、マルチアクセス対応ができ、ウェブブラウザ(Internet Explorer, Netscape等)による利用が可能である。
- ・ユーザーデータベースの構築が可能で、異なるセキュリティの設定ができる。
- ・NMRスペクトル測定装置からの実測データの登録ができる。

(2) 開発システム

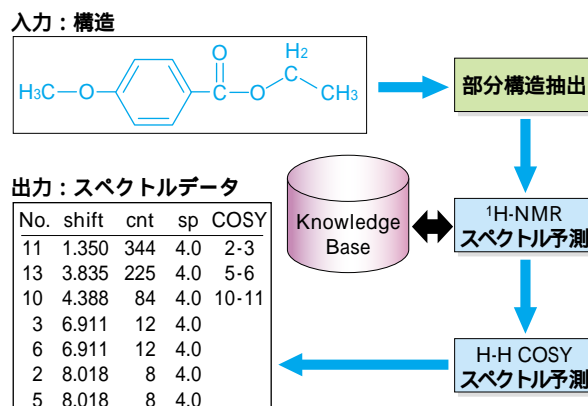
研究における新規化合物の開発などでは、同一の構造がデータベースに存在する場合は少なく、データベース検索では有効な情報が得られない場合が多い。その構造を解析するには研究者の高度な知識と熟練度が必要となる。そこで、すでに構築したデータベースから、部分構造と部分スペクトルとの相関関係を基にした知識ベースを作成し、それを活用して、構造解析のさらなるスピードアップを図り、研究開発の効率を向上するシステムの開発を目指した。多くの構造情報を与える核磁気共鳴(NMR)スペクトルに焦点を充て、構造解析システムの開発を行い、スペクトル予測システムとして $^1\text{H-NMR}$ 、H-H COSY スペクトル予測システム SimCOSY を、また、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルと H-H COSY スペクトルを主体とした構造提案型の二次元 NMR スペクトル解析システム Spec2D を開発し運用している。

(i) スペクトル予測システム

SimCOSY (Simulation of COSY spectra) は、構造式から $^1\text{H-NMR}$ 、H-H COSY スペクトルを予測するシステムで、実際には、研究者により構造の見通しが得られた場合に、そのスペクトルを予測し、測定データと比較して構造の妥当性を検証する。あるいは、構造とスペクトルの関係を明確にするため、構造からスペクトルの予測を行い、個々のスペクトルピークと部分構造とを対応付ける帰属情報を確定するのに用いる。本システムは、 $^1\text{H-NMR}$ データベースと、著者らが開発した部分構造の表記方法である「HYPER code」⁵⁾を発生させるソフトウェア「HYPERGEN」⁵⁾を用いて、まず部分構造とその化学シフトとの相関表(知識ベース)を作成する。化学シフトの予測時には、入力された構造に対して、上記部分構造を発生し、水素の結合した部分構造を用いて、知識ベースを参照し、 $^1\text{H-NMR}$ 、H-H COSY のスペクトル情報を予測する。本システムは、データベースを元にしたデータ指向型で、高精度な予測が可能で、パーソナルコンピュータ(Windows 95/98/ME/2000/NT)で稼働し簡便に利用できる。また本システムでは、データベースのデータ数を多く、部分構造の多様性を広く確保するほど、より正確な予測が可能となる。一方データの信頼性も、予測精度に大きく影響する。詳細は触れないが、スペクトルデータの品質管理を目的とし、SimCOSY を応用したシステム SpecQC⁶⁾を開発し、定期的に運用し、構造とスペクトルデータの品質チェックを行っている。

SimCOSY は、知識ベースと予測システムとからなり、予測システムはさらに入力モジュール、部分構造抽出モジュール、化学シフト予測モジュール、出力モジュール

第 8 図 SimCOSY システム概念図



ルなどから構成されている。概念図を第 8 図に示す。

① 知識ベース

現在、約 15,000 件の有機化合物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのデータを収集し、データベースとして保有している。データベースは、化合物の構造情報(結合表)と、その帰属情報を有する $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータ、および、測定条件などのデータである。これらの情報を用いて、化学シフト値と部分構造の相関関係を知識ベースとして構築する。部分構造は HYPER code で表記される。HYPER code は、注目している原子(フォーカス原子)と、それを中心とする周辺の部分構造の環境(スフィア)とともに表記するものである。知識ベースは、ケミカルシフトへの影響を考慮して、測定溶媒種(非極性溶媒、極性溶媒など)別に作成される。

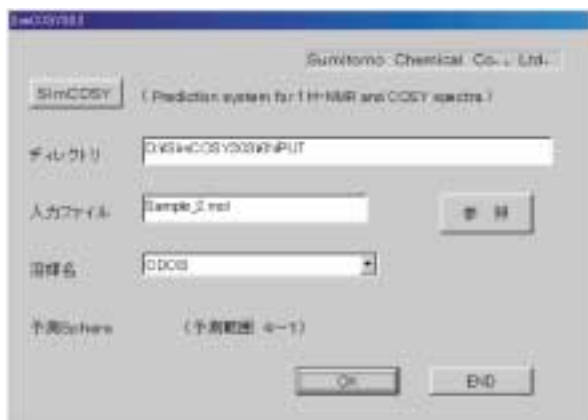
② 予測システム

入力モジュールでは、構造情報として化合物構造の結合表(Molfile 形式)を入力する。スペクトル情報(化学シフト値)が存在する場合には同時に入力が可能で、その化学シフト値と予測値間の類似度を算出し、SCORE として出力する。また、測定条件としての溶媒の入力が可能で、その溶媒により自動的に対応する溶媒情報(非極性溶媒、極性溶媒)が選択され、対応する化学シフト値の予測を行う。入力画面の一例を第 9 図に示す。

入力された Molfile 準拠の構造情報から、部分構造抽出モジュールである HYPERGEN を使い、水素の結合したすべての原子につき、部分構造情報である HYPER Code を作成する。一般的に構造描画ソフトから出力される Molfile では、芳香族結合を単結合と二重結合の交互の結合として表記している。本システムでは、それを「AROMATIC」モジュール⁷⁾により自動的に芳香族性を認識し、芳香族結合コードである「4」に変換して部分構造を作成している。

化学シフト予測モジュールでは、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの予測を、各シグナルの化学シフトの中心値として

第 9 図 SimCOSY入力画面



予測する。また H-H COSY では、二つの化学シフトの結合情報(クロスピーク)として予測する。¹H-NMR スペクトルを予測する部分構造の大きさは、中心原子からの結合の範囲として、自動的に設定され、出力された各 HYPER Code について、溶媒種別の知識ベースから一致するものを求める。基本として4スフィア(注目原子から4結合分はなれた範囲の部分構造)を用いるが、知識ベース中にその該当する部分構造が無い場合は、自動的に一結合分少ない部分構造とし、対応する知識ベースを参照する。一般的にヘテロ原子(N, O など)に結合している水素のシグナルは、測定条件(溶媒、濃度、温度など)により化学シフト値が大きく変化する時や、シグナルとして確認できない時もある。しかし、本システムでは、知識ベース中にデータが格納されている場合は、参考値として予測する。

H-H COSY スペクトルについては、クロスピーク情報をデータベース、知識ベースなどには保有していないので、入力された構造情報から結合関係を抽出し、予測化学シフトのあるものについて、論理的に可能なクロスピーク情報を作成し、H-H COSY スペクトル情報として予測する。ひとつの原子で、二種の化学シフト値を有するジェミナルプロトンの場合にも、そのすべてのクロスピークを予測する。これらにより、予測化学シフト値の隣接関係の把握が容易となる。ただし、本システムでは、結合定数および立体化学情報を有していないため、それらによるクロスピークの出現の有無については評価していない。

出力モジュールでは、予測時間、¹H-NMR、H-H COSY スペクトル予測結果などを出力する。予測結果は、次の3分割されたウインドウ(第10図)で表示される。この例では、SimCOSY Version 3を用いて、スペクトルの予測時間は約5秒であった。

構造情報は、構造描画ソフト(この例では ISIS /Draw)とリンクした構造描画面(第11図)で、H-H COSY スペクトルパターンはリンクした Microsoft

第 10 図 SimCOSY出力画面

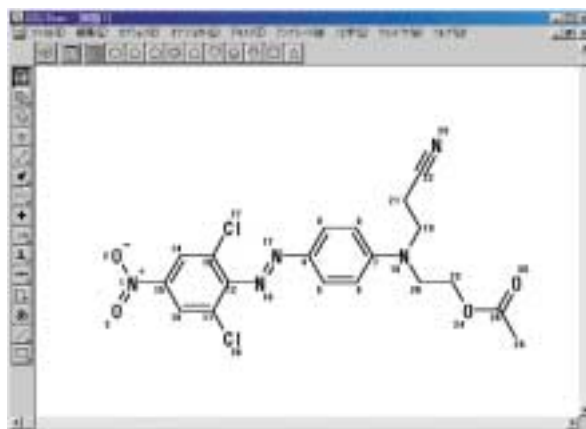


上部左：Process time & Warning 出力画面

上部右：H-H COSY スペクトルのクロスピーク情報出力画面

下部：¹H-NMR 予測結果、SCORE などの出力画面

第 11 図 SimCOSY構造図描画面



Excel で表示される。

SimCOSY は、入力された構造情報から、その部分構造を抽出し、部分構造 - スペクトル相関表を参照して、スペクトルを予測するデータ指向型システムである。水素原子の結合した炭素、窒素、酸素などの¹H-NMR 化学シフト値を予測するが、ジェミナルプロトン、末端ビニル基の CH₂ = についても予測値を得ることができる。また、入力構造の結合情報と予測した化学シフト値とから、H-H COSY スペクトルのクロスピーク情報も併せて得ることを可能とした。また、これらの予測結果の構造式、化学シフト値、クロスピーク値、COSY スペクトルパターンの表示を可能とした。本システムは、パソコンで稼働する汎用的なシステムである。

(ii) 候補構造提案システム

二次元 NMR スペクトル解析システム Spec2D (System for Spectra from 2D-NMR) は、未知化合物の¹H-NMR、H-H COSY スペクトルから、構造を提案するシステムであり、データ指向型で、データベ

ースから誘導された知識ベースを用いるが、二次元 NMR スペクトル(H-H COSY)の情報を有効に用いるため、短時間で構造提案が可能である。本システムも関連化合物のデータを登録することにより、提案精度を向上させることができる。

二次元 NMR スペクトル(2D-NMR)は、未知化合物の構造中の異なる種類のプロトン間の関係について、より多くの情報を提供するので、構造解析にとって非常に重要である。著者らは既に Spec2D⁸⁾を開発しているが、基本的コンセプトを引き継ぎながら、新しい発想で、新システム Spec2D V3を開発した。Spec2D システムはデータベースから H-H COSY スペクトルの解析についての知識を学ぶことができるエキスパート・システムとして設計し、知識ベースと、解析モジュールと構造組み立てモジュールから構成される。適切な部分構造の選択と、候補構造発生時間の短縮のために、2D-NMR のクロスピークのネットワークを効率的に使用した。知識の表現は、構造解析の専門

家が考えることに近く、専門家を模倣するに相当であると思われる新しいフォーマットで、部分構造とスペクトルを統合した表記を使用した。スペクトルをその基となる部分構造に対応する特徴に分割し、スペクトル部分構造相関関係を知識ベースとして蓄積する。

化合物の構造を提案するためには、入力スペクトルから知識ベースを参照して、妥当な部分構造を抽出し、それを組み立てる方法を採用している。Spec2D のシステム概念図を第 12 図に示す。

システムは、未知化合物のスペクトル情報から、次のステップで構造を提案する。

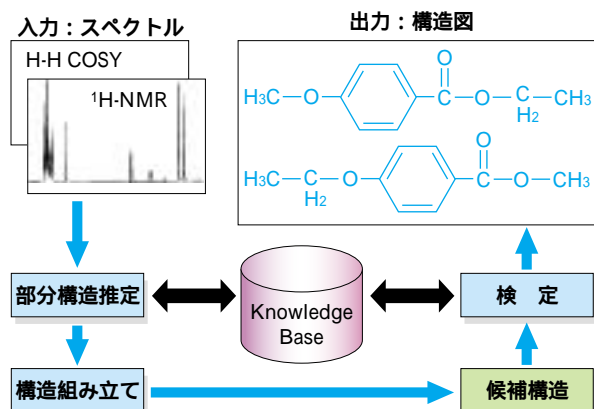
① ¹H-NMR、H-H COSY スペクトルを解析し、知識ベースを参照して、妥当な部分構造を得る(解析モジュール: Analysis module)。その場合に、N、O などのヘテロ原子に結合した水素は、一般的にスペクトルとして観測されない場合もあり、ケミカルシフトが測定溶媒、濃度、温度などにより移動することもある。そのため柔軟性を持たせた解析を可能としている。また、ジェミナルプロトンなどについても、クロスピークの観測されないことがあるため、2D-NMR のクロスピークネットワークの解析については柔軟性を持たせてある。なお、分子量、分子式の入力は不要である。

② 得られた部分構造を用いて、すべての組み合わせを試行する(構造組み立てモジュール: Generation module)。時間の短縮と、組み合わせに洩れが無いよう新規のアルゴリズムで対応した。ただし、入力スペクトル情報に矛盾する組み合わせは行わない。

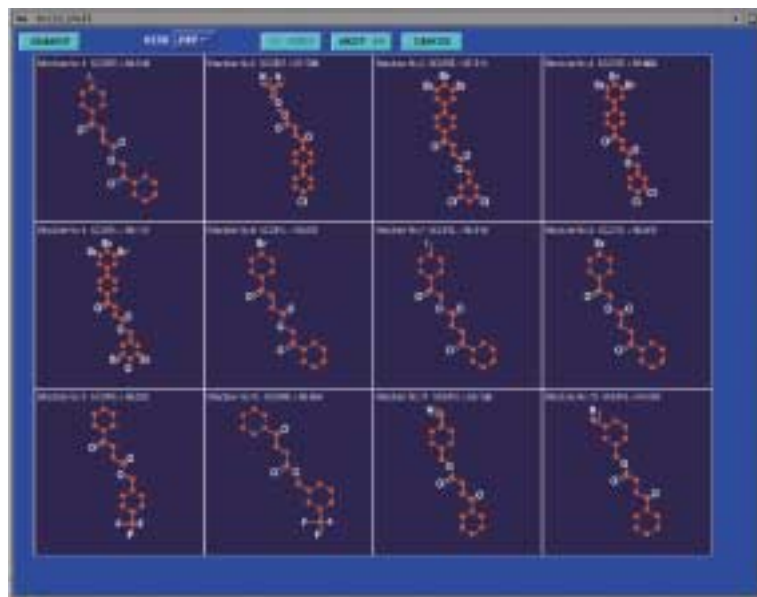
③ 完全構造となったものを取得して、そのスペクトルを予測し、入力スペクトルとの類似度を算出し、第 13 図に示す様式で候補構造を提案する。

Spec2D の実行の例を次に示す。第 3 表の入力デー

第 12 図 Spec2D システム概念図



第 13 図 Spec2D 出力例



第 3 表 Spec2D 実行例 (入力データ)

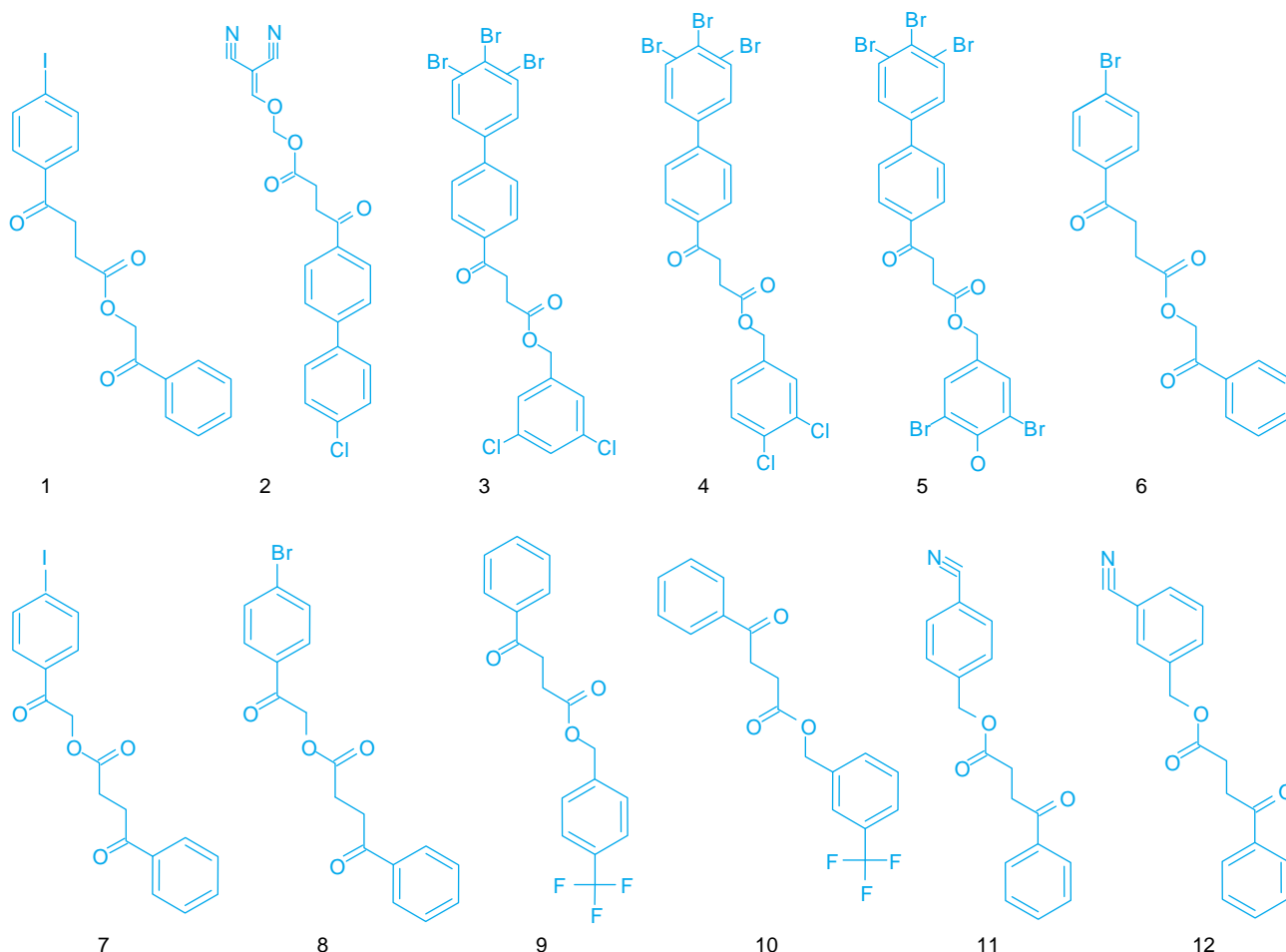
Number of Peaks = 7

Peak	Shift	プロトン数
1	2.970	2
2	3.400	2
3	5.330	2
4	7.470	3
5	7.640	2
6	7.780	2
7	8.000	2

Number of Cross Peaks = 3

No.	Peak1	Peak2
1	1	2
2	4	7
3	5	6

第 14 図 Spec2D 提案化合物の構造式(一部)



タを用いて、実行を行った結果、48 化合物の提案があった。その出力例の一画面は第 13 図に示したものである。対応する構造式を第 14 図に示すが、正解はもっとも評価点 (Score) の高い構造番号 8 であり、その他類似の構造が提案されていることがわかる。この場合の提案時間は約 40 秒であった。

Spec2D は、未知化合物の $^1\text{H-NMR}$, H-H COSY スペクトルから、その候補構造を提案するシステムで、第三レベルに分類される構造提案型システムである。多様性のあるデータベースを構築し、それから誘導される知識ベースを用いることにより応用範囲の広いシステムとなる。そのため、次に述べるスペクトルデータベースの拡充を継続的に行っている。

3. スペクトルデータ収集・登録

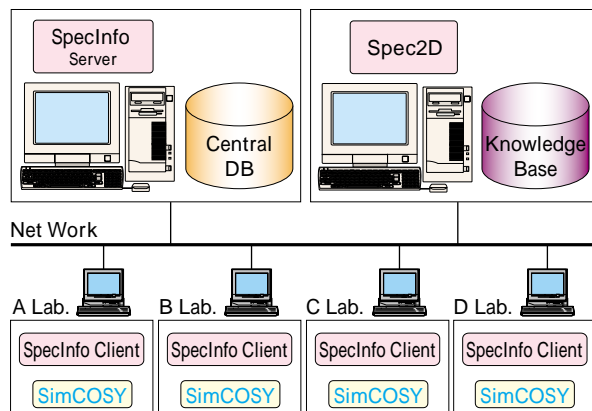
上記のシステムでは、基本的に知識ベースに部分構造が存在しない場合には、スペクトル予測や構造提案は不可能であるか、または誤差を伴う。多くのデータの集積とともに、部分構造の多様性を拡充することが、システムの適用範囲を拡大し、信頼性を高めることができる。多岐にわたる関連化合物の登録があるほど、システムの実用性をさらに向上させる

ことになり、自社関連化合物のデータの収集・登録の継続がきわめて重要である。有機合成研究所で登録体制を整備し、当社関連の化合物を、先に述べた自動 NMR 測定システムを活用し、NMR スペクトルを測定した後、スペクトルの各ピークと構造との対応付け (帰属) を行い、データベースへの登録を継続している。これらにより構造解析環境の整備・充実を図り、問題解決の迅速化、研究開発のスピードアップへの貢献を行うことができる。

4. 利用環境

有機合成研究所に UNIX のサーバーコンピュータを設置し、スペクトルデータベースシステム SpecInfo のサーバーを運用し、ライブラリー検索やスペクトル予測の機能を、クライアントを用いてイントラネットを通じ、全社的な規模で利用できる環境を整備している。また、Spec2D は UNIX 上で稼動し、ネットワークを通じての利用を可能としている。SimCOSY は、Windows で稼動するシステムで、共通のコンピュータや、研究者個人のパーソナルコンピュータにインストールし、容易に利用できる環境にある (第 15 図)。

第 15 図 構造解析システム利用環境



5. 今後の取り組み

当社では種々の構造解析システムを開発・運用し、全社的な利用環境の整備、普及活動を継続している。今後も以下の諸点に注力する予定である。

- ・ 自社および関連会社をも含め、開発、保有する化合物のデータベースへの登録を継続する。
- ・ 拡充したデータベースから知識ベースを再構築・改善し、システムの機能向上を図る。
- ・ 構造解析システムの全社的な普及をさらに推進し、業務の効率化を図る。

おわりに

以上、当社における NMR 分析の自動化、効率的運用の取り組みを紹介した。今後、NMR 集中測定体

制に関しては、2003 年春に予定される有機合成研究所の大阪工場地区移転により、測定件数の増加に伴う更なる効率的運用が期待される。また、スペクトルの自動解析においては、データベースの拡充と構造解析システムの全社的な展開による活用を積極的に進めて行く予定である。

研究開発における迅速化と効率化が強く望まれているなか、研究者が本システムを活用することにより、創造的な知的活動に、より一層専念することができるものと期待している。

引用文献

- 1) R. Neudert, M. Penk : *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 36, 244(1996)
- 2) W. Bremser : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, 247(1988)
- 3) 吉田 元二, 増井 秀行 : 住友化学誌, 1988-I, 54 (1988)
H. Masui, M. Yoshida : *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 36, 294 (1996)
- 4) 増井 秀行 : 日化, 2000, 485(2000)
- 5) 増井 秀行 : 日化, 1999, 819(1999)
- 6) 増井 秀行 : *J. Chem. Software*, 7 65(2001)
- 7) 豊橋技術科学大学 船津公人助教授からソースコードの提供を受けた。
- 8) 増井 秀行 : 日化, 2001, 111(2001)
銅金 巖, 増井 秀行, 中井 清 : 住友化学誌, 1997-I, 73 (1997)

PROFILE



藤田 邦彦
Kunihiko FUJITA
住友化学工業株式会社
有機合成研究所
グループマネージャー, 主席研究員



森本 真次
Shinji MORIMOTO
住友化学工業株式会社
有機合成研究所
主席研究員



増井 秀行
Hideyuki MASUI
住友化学工業株式会社
有機合成研究所
工学博士