



ELSEVIER

Reaxys検索で有用なテクニック集

GGA Ketcher編

エルゼビア・ジャパン株式会社

コンテンツ

| | | | |
|------|---------------------------|------|-------|
| I. | 置換基の制御 | | |
| 1. | 置換基の発生を制御 | スライド | 4 |
| 2. | 反応Mapping情報の追加 | スライド | 5 |
| II. | 反応または置換基の位置の指定 | | |
| 1. | 反応中心の指定 (Reaction Center) | スライド | 6 |
| III. | 原子・原子団の表記 | | |
| 1. | 原子団の表記 (Reaxys Generics) | スライド | 7-8 |
| 2. | 複数の原子を許容する表記 (List) | スライド | 9 |
| IV. | 結合次数・状態の指定 | | |
| 1. | 結合次数の指定 (Types) | スライド | 10 |
| 2. | 環状・鎖状結合の指定 (Topology) | スライド | 11 |
| V. | 実践的テクニック | | |
| 1. | 検索結果の集合演算 | スライド | 12-15 |
| 2. | 選択的官能基 | スライド | 16-17 |

Reaxysの検索オプション設定

描かれた構造式の反応における役割

- 生成物(作り出す反応)
- 出発物質(誘導体合成反応)
- 生成物または出発物質
- 試薬または触媒として

反応検索でのオプション設定

Search as / by

- Product
- Starting material
- Any role
- Reagent/ Catalyst

As drawn

Substructure:

- on heteroatoms
- on all atoms

Similarity

- Include tautomers
- Ignore stereo
- No isotopes
- No charges
- No radicals
- No additional rings
- Keep Fragments separate
- Ignore Atom Mappings

その他の検索オプション

- 互変異性体を含める
- 立体を無視
- アイソトープを含めない
- 荷電分子を含めない
- ラジカルを含めない
- 描いた構造に直接フェーズする追加の縮環を認めない
- フラグメントの分離を保つ
- アトムマッピングを無視する

部分構造検索オプション

- 描画通りの構造
- 部分構造検索
 - ✓ ヘテロ原子上の置換許可
 - ✓ 全原子上の置換許可
- 反応類似検索

I - 1) 置換基の発生を制御

Reaxys上の検索オプション:

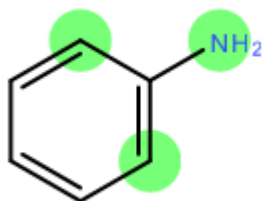
- 置換基の発生を原則許可し、禁止位置を明示: Substructure / on all atomsにチェック
 - 置換基の発生を原則禁止し、許可位置を明示: As drawnにチェック
- 一番簡単な置換基発生ブロック方法は、水素を明示して記述する方法

❖ 置換基数を設定し、置換基の発生を制御

例) アニリン誘導体の検索(ただし第一級アミンであり、オルト位には置換基がないこと)

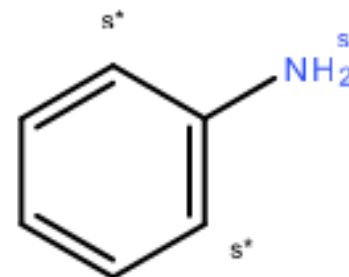
GGA Ketcher上での置換数の設定

- 置換数とは、その原子に結合するH以外の原子の最大数を示す
- As drawn (*): 構造式で描いた以外の置換基は発生しない
- 6: その原子に許される最大価数までの置換を許す



● の原子上での置換を制御

| Query specific | |
|---------------------|----------------------|
| Ring bond count: | <input type="text"/> |
| H count: | <input type="text"/> |
| Substitution count: | <input type="text"/> |
| Unsaturation: | <input type="text"/> |
| | As drawn |
| | 0 |
| | 1 |
| | 2 |
| | 3 |
| | 4 |
| | 5 |
| | 6 |



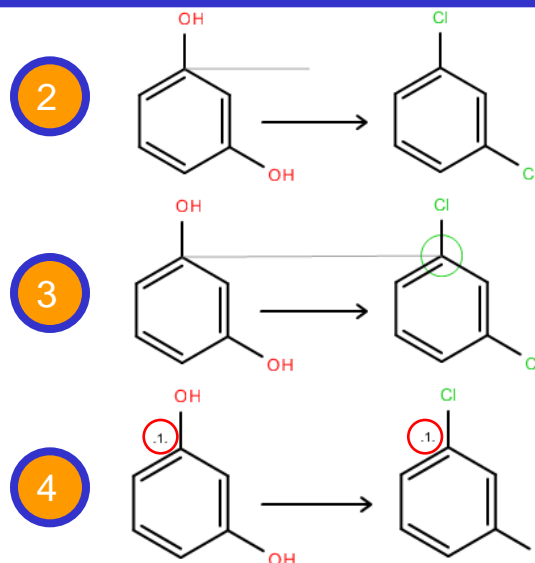
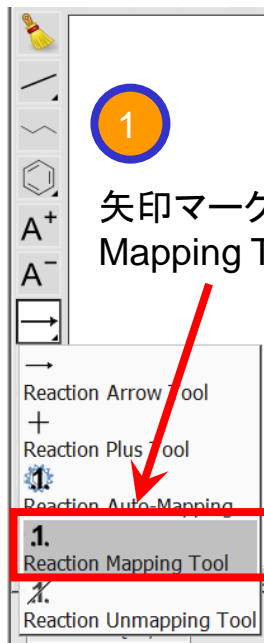
- 置換数を指定したい原子の上でカーソルをダブルクリック
- 「Substitution count」のドロップダウンから「As drawn」を選択



- 「s」の右肩に置換数を示すサインが表示
- 置換基の発生をブロック

I - 2) 反応Mapping情報の追加

❖ Mapping情報を追加することで、反応前後の原子を対応付け

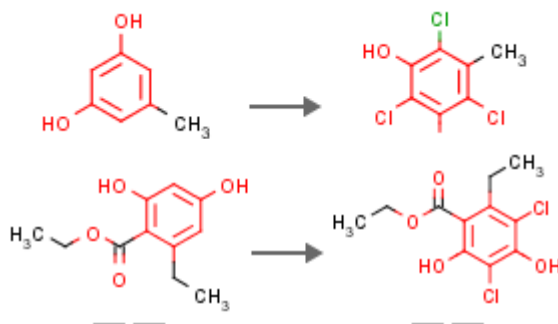


Reactantのマップしたい原子をクリック

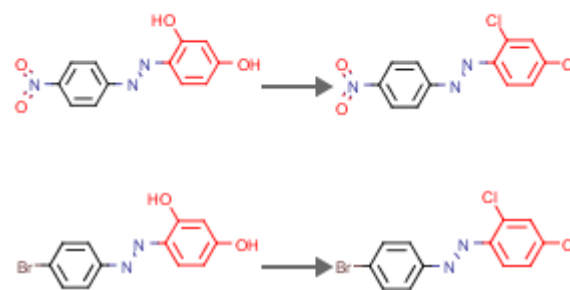
Productのマップしたい原子までマウสดラッグ

マップされた原子には番号が付けられる

Mappingなしの検索結果に混入したノイズ



Mappingした場合の検索結果

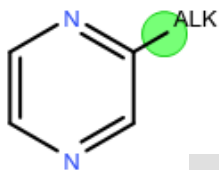


検索結果例

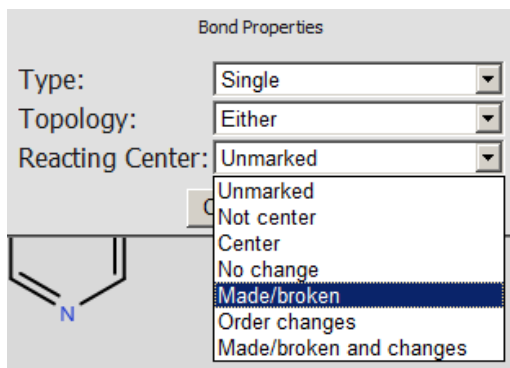
転移反応等、マッピング情報が付加されていない収録データは、マッピングを指定した検索ではヒットしないので要注意

II - 1) 反応中心の指定

❖ Reacting Center機能を使って反応位置を限定



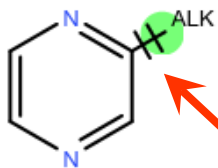
1 反応位置を指定したいボンドの上でダブルクリック



2 [Reacting Center]から、項目を選択

3 [Made/broken] を選択

※ Not Centerを使うと、
”反応させたくない位置”の指定が可能



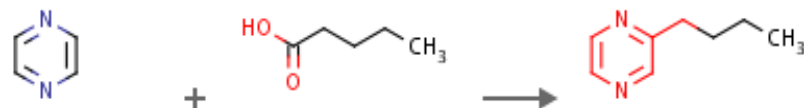
4 ボンド表示が変わる

反応位置を指定しない検索結果に混入したノイズ

検索結果例

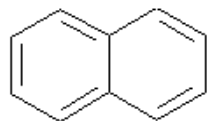
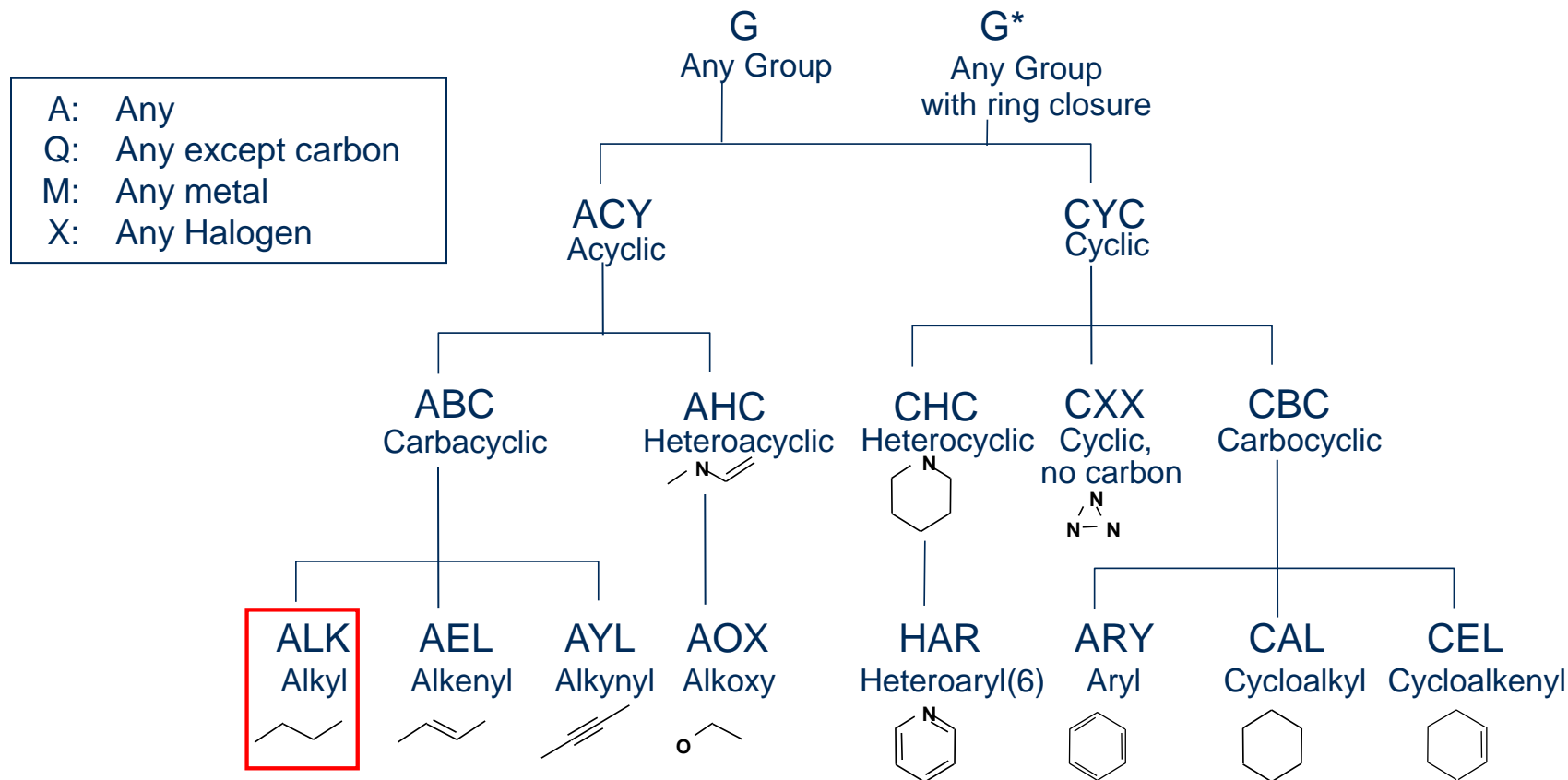


反応位置を指定した場合の結果

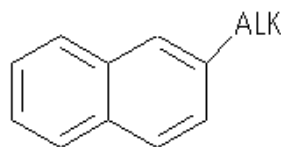
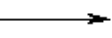


III - 1) 原子団の表記(1)

❖ Reaxys Genericsの利用



+



Reaxys Genericsを使用した反応表記の例。
ナフタレンのアルキル化反応

III - 1) 原子団の表記(2)

- ① [Generic Groups]をクリック
- ② 使用したいGenerics をクリックして選択
- ③ [OK]をクリック
- ④ Reaxys Genericsに置き換えたい原子上でクリック

※注意

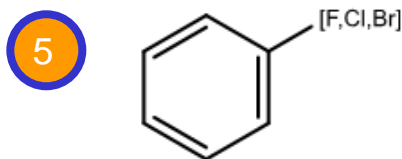
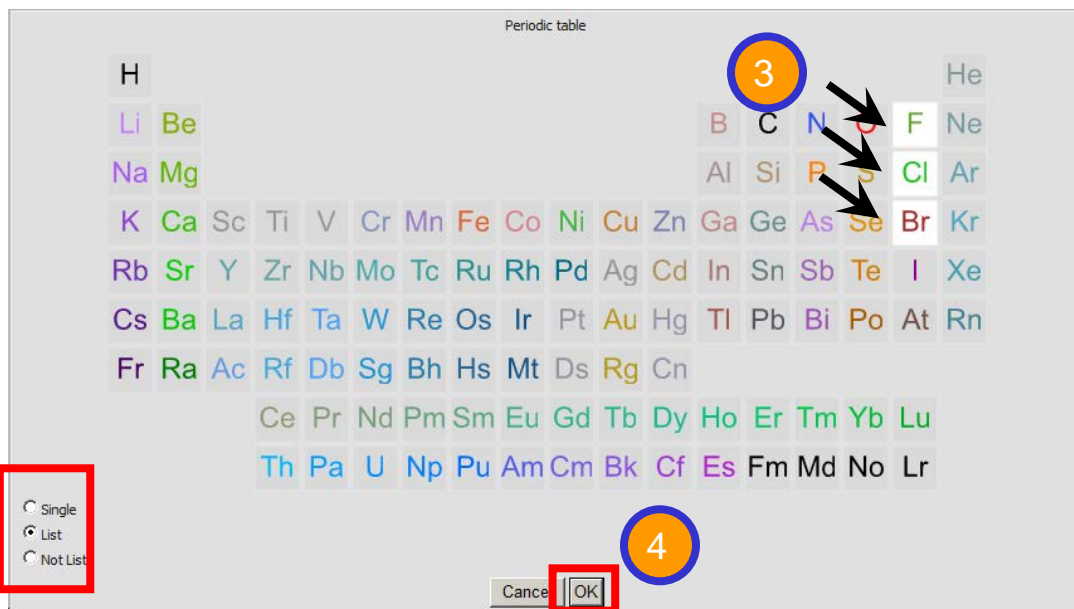
• Reaxys Genericsは、
末端で指定する



• A, G, Mは末端以外でも指定が可能

III - 2) 複数の原子を許容する表記

❖ List機能を使用



2

1 [...] (Periodic table) ボタンをクリック

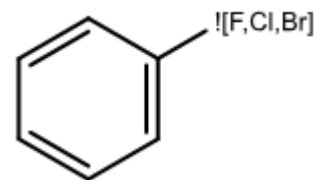
2 [List] を選択

3 周期律表からリストに加えたい元素を順次クリック (ここでは F, Cl, Br,)

4 [OK] をクリック

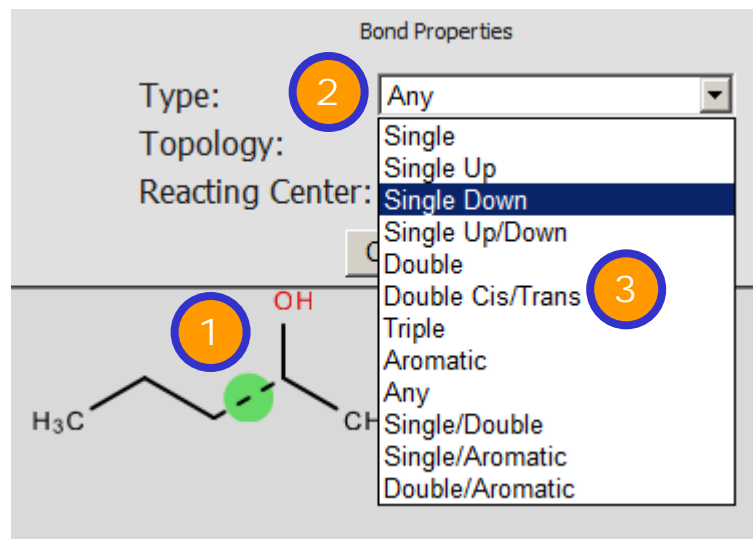
5 対象となる原子をクリック

※ [Not List] を使うと”許容しない”原子の指定が可能



IV - 1) 結合次数の指定

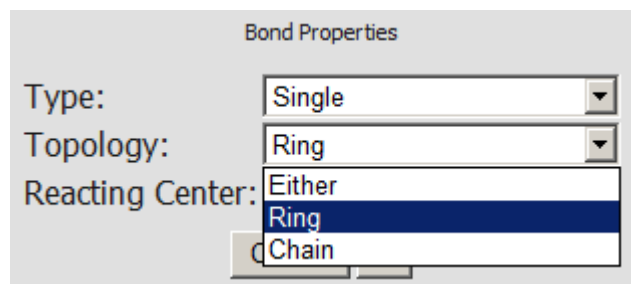
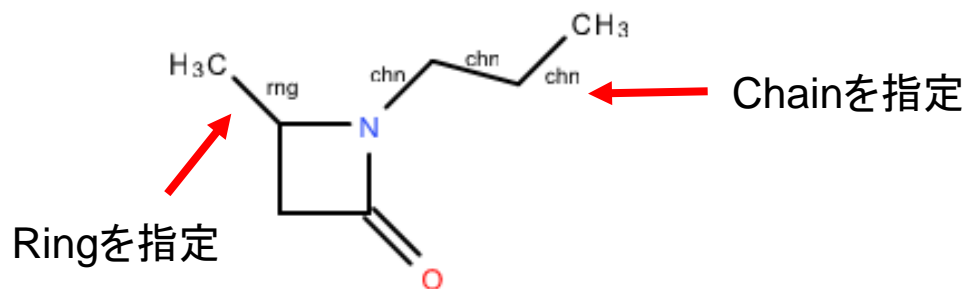
❖ Type機能を使い、任意の結合や、一重または二重結合といった結合次数を指定



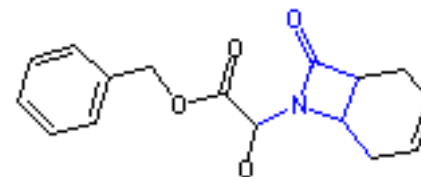
- 1 結合を指定したいボンドの上でダブルクリック
- 2 Bond Properties画面で[Type]から項目を選択
- 3 結合の種類を選択

IV - 2) 環状・鎖状結合の指定

❖ Topology機能を使って鎖状か環状結合を指定



検索結果例



Reaxysの検索オプション指定:

- Substructureを指定
- No additional rings (チェックせず)

1 反応位置を指定したいボンドの上でダブルクリック

2 [Topology]から、項目を選択

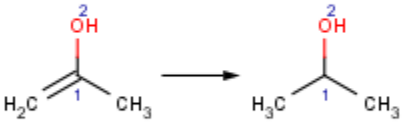
- Either 指定なし
- Ring 環状
- Chain 鎖状

V - 1) 検索結果の集合演算(1-1)

❖ 複数の検索結果を集合演算したり、前の検索結果を検索条件として用いることができる(Historyの利用)

例: 付加反応で、ルテニウムを含む試薬・触媒を用いるもので絞り込む

Double click this frame and draw reaction query



2,342 reactions

Search as / by

- Product
- Starting material
- Any role
- Reagent/ Catalyst
- As drawn
- Substructure:
 - on heteroatoms
 - on all atoms
- Similarity

- Include tautomers
- Ignore stereo
- No isotopes
- No charges
- No radicals
- No additional rings
- Keep Fragments separate
- Ignore Atom Mappings

付加反応

それぞれの条件で検索

Double click this frame and draw reaction query

Ru

166,596 reactions

Search as / by

- Product
- Starting material
- Any role
- Reagent/ Catalyst
- As drawn
- Substructure:
 - on heteroatoms
 - on all atoms
- Similarity

- Include tautomers
- Ignore stereo
- No isotopes
- No charges
- No radicals
- No additional rings
- Keep Fragments separate
- Ignore Atom Mappings

ルテニウムを含む
試薬・触媒を用いる反応

V - 1) 検索結果の集合演算(1-2)

The screenshot shows a search interface with a 'History' tab selected. A 'Combine hitsets' button is highlighted with a red box and labeled '3'. Below it, two search results are listed, each with a checkbox checked and labeled '4'. A dialog box titled 'Select how you want to combine the hitsets' is open, with 'Overlap 4 with 3' selected and highlighted with a red box and labeled '4'. Below the dialog, a chemical reaction is shown with its Rx-ID: 24733378. The reaction involves the hydrogenation of an unsaturated acid derivative to a saturated alcohol derivative.

1 Historyをクリック

2 使用したい検索結果にチェックを入れる

3 Combine hitsetsをクリック

4 演算の種類を選択してクリック

Rx-ID: 24733378

With hydrogen gas; (S)-BINAP-RuCl₂ in methanol
 T=20°C; P=5171.62 Torr; 20 h; 3587189; 14307306; 1098229;
[Hide Experimental Procedure](#)

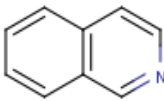
MERCK and CO., INC.
Patent:
 WO2006/99077 , 2006
[Title/Abstract](#) [Full Text](#)

Step 7; The unsaturated acid 5-8 (3.922 kg), triethylamine (2.63 L), and MeOH (13.4 L) were charged to a 10 gallon autoclave. MeOH (1 L) was used to complete the transfer. A slurry of (R)-BINAP)RuCl₂(76.4 g) in methanol (800 mL) was added via a 1 L stainless steel bomb under nitrogen. The batch was hydrogenated at 100 psi hydrogen and 20 °C for 20h. The batch was filtered through a 5 micron in-line filter, concentrated and solvent switched to toluene. Water (8 L) and 5M aq NaOH (4 L) were added, the phases were separated, and the organic phase was washed with water (4 L). The combined aqueous phases were treated with Darco G-60 carbon (400 g) for 1h at 60 °C. The pH of the mixture was adjusted to pH = 7 by addition of cone aq HCl (300 mL) and the mixture was allowed to cool to 22 °C overnight (16 h). Solkaflor (200 g) was added and the mixture was filtered through Solkaflor, washing with water . (4 L).The filtrates were cooled to 10 °C and acidified to pH = 1 with cone HCl (3.7 L) maintaining temp at 13-18 °C with cooling. The mixture was extracted with IPAc (20 L). The IPAc extracts were washed with brine (2 x 4 L) and the product was crystallized from a 3: 1 mixture of heptane-IPAc. The crystalline product 5-9 was dried under a stream of nitrogen.

V - 1) 検索結果の集合演算(2-1)

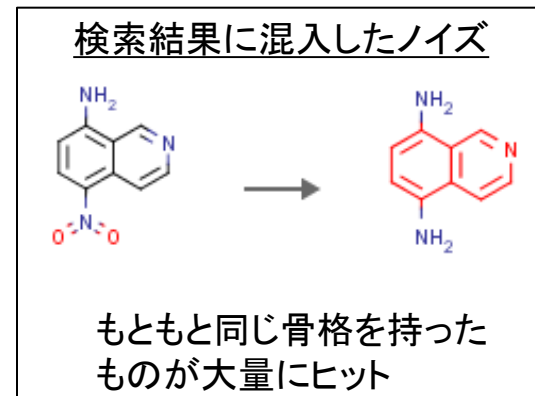
例: イソキノリンの骨格を作る反応を検索する

Double click this frame and draw reaction query



Product
 Starting material
 Any role
 Reagent/ Catalyst
 As drawn
 Substructure:
 on heteroatoms
 on all atoms
 Similarity

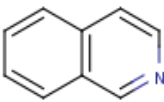
Include tautomers
 Ignore stereo
 No isotopes
 No charges
 No radicals
 No additional rings
 Keep Fragments separate
 Ignore Atom Mappings



解決策A: ノイズを含まないようにする検索条件を検討(置換基制御、マッピング、反応中心指定等)

解決策B: 「ノイズ」のみが含まれるような検索式を検討して検索し、元の検索結果から除く
→ 出発物質に既に目的骨格が含まれている反応を検索

Double click this frame and draw reaction query



Product
 Starting material
 Any role
 Reagent/ Catalyst
 As drawn
 Substructure:
 on heteroatoms
 on all atoms
 Similarity

Include tautomers
 Ignore stereo
 No isotopes
 No charges
 No radicals
 No additional rings
 Keep Fragments separate
 Ignore Atom Mappings

V - 1) 検索結果の集合演算(2-2)

Query Results Synthesis Plans **History** My Alerts My Settings

Select how you want to combine the hits

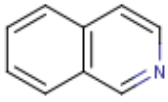
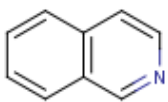
1 4

Merge 8 with 10 Overlap 8 with 10 **Exclude 8 from 10**

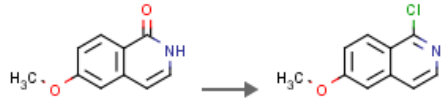
Cancel

3

Combine hitsets Select at least two hitsets for combining

| Query | Temporary result description |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 9 2 <input checked="" type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 7 |  <p>54680 reactions Reactions: Product, Substr</p> <p>6812 citations</p> <p>Edit Create Alert Reactions: Product, Substructure: on all atoms, No additional rings</p> |
|  <p>32240 reactions Reactions: Starting materia</p> <p>5039 citations</p> <p>Edit Create Alert Reactions: Starting material, Substructure: on all atoms, No additional rings</p> | |

集合演算結果例



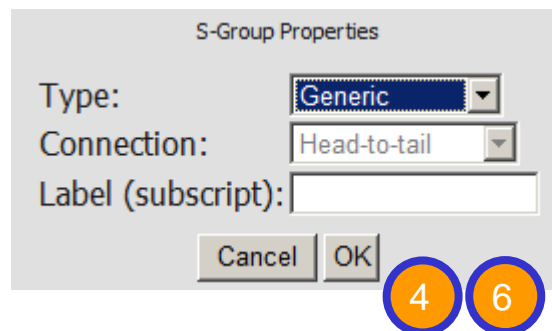
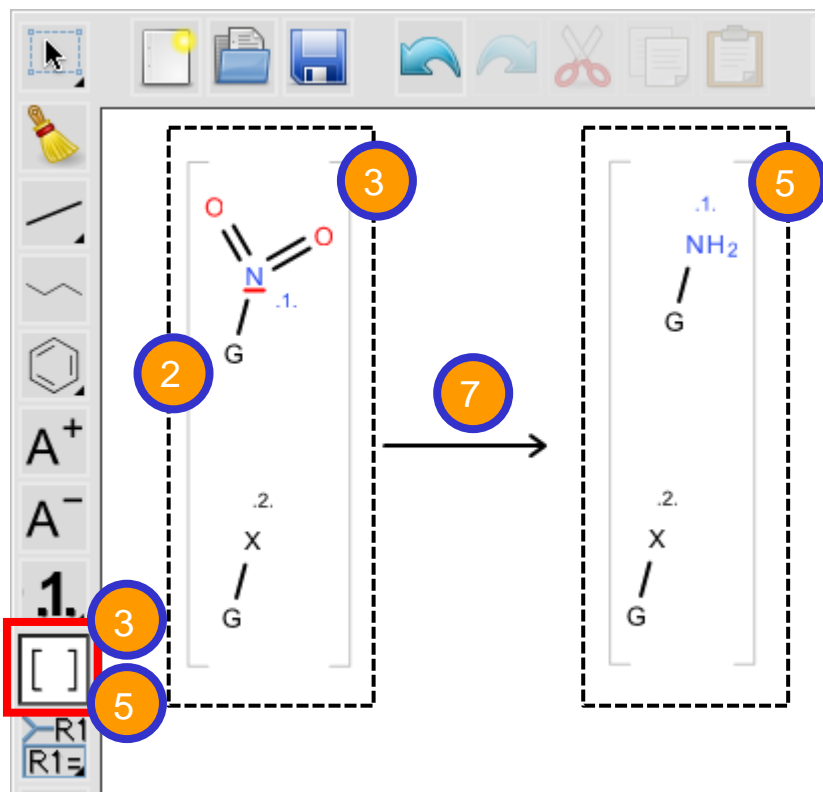
 Synthesize Synthesize Rx-ID: 22985760 Find similar reactions

| | |
|-----|---|
| 80% | With trichlorophosphate 3 h; Heating / reflux; Show Experimental Procedure |
| 80% | With trichlorophosphate 3 h; Heating / reflux; Show Experimental Procedure |

イソキノリンの骨格を持たない化合物をStarting materialとする反応のみに絞り込める

V - 2) 選択的な官能基変換反応(方法1)

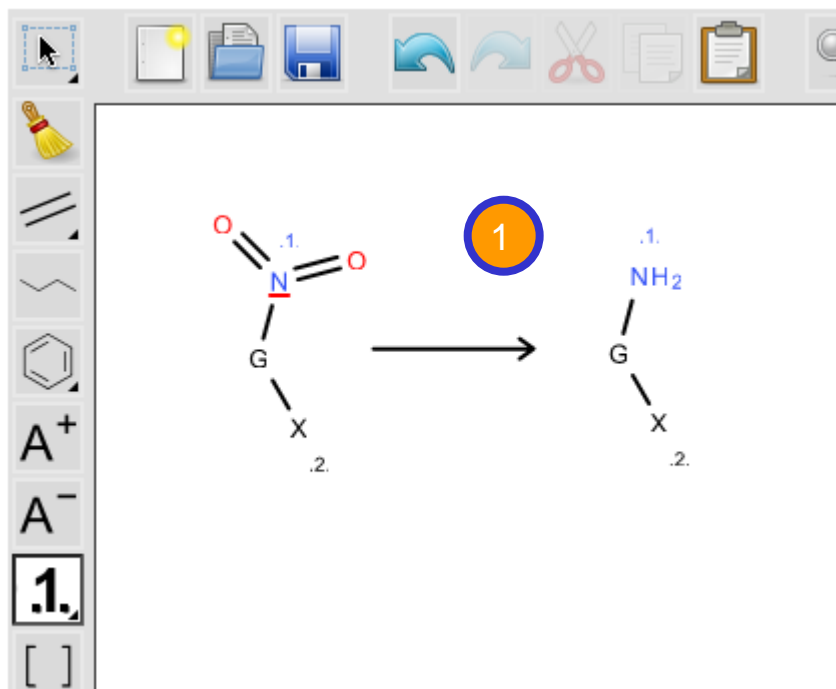
❖ GGA Ketcherで反応する置換基と反応しない置換基を明記し、反応物と生成物それぞれでグループ化



- 1 反応前後のそれぞれの官能基を描く
- 2 根元の原子を全てG(any group)に設定
- 3 左下の[]マークをクリックし、反応前の官能基を全て選択
- 4 OKをクリック
- 5 左下の[]マークをクリックし、反応後の官能基を全て選択
- 6 OKをクリック
- 7 反応の矢印を描き、必要に応じてマッピングをおこなう
- 8 Transfer QueryをクリックしてReaxysに戻る
- 9 反応オプションでAs drawnを選択してSearch

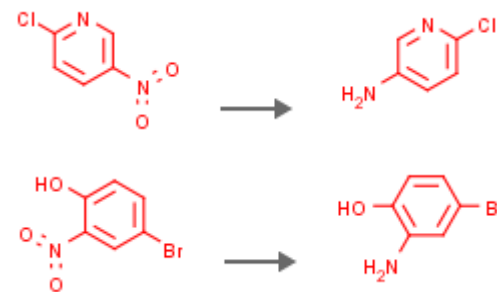
V - 2) 選択的な官能基変換反応(方法2)

❖ Reaxys Genericsの”G”(Any Group)を活用して、反応しない官能基と反応する官能基を指定した検索を行う



| Search as / by | |
|---|--|
| <input type="radio"/> Product | <input type="checkbox"/> Include tautomers |
| <input type="radio"/> Starting material | <input type="checkbox"/> Ignore stereo |
| <input type="radio"/> Any role | <input type="checkbox"/> No isotopes |
| <input type="radio"/> Reagent/ Catalyst | <input type="checkbox"/> No charges |
| <input checked="" type="radio"/> As drawn | <input type="checkbox"/> No radicals |
| <input type="radio"/> Substructure: | <input type="checkbox"/> No additional rings |
| <input type="radio"/> on heteroatoms | <input type="checkbox"/> Keep Fragments separate |
| <input type="radio"/> on all atoms | <input type="checkbox"/> Ignore Atom Mappings |
| <input type="radio"/> Similarity | |

検索結果例



- ① 反応する官能基と、反応しない官能基を”G”を挟んで記述し、反応式を描画。必要に応じて、マッピングしておく。
- ② 反応オプションでAs drawnを選択してSearch

Reaxys関連ホームページとヘルプデスク

- 日本語ホームページ(製品情報):
<http://japan.elsevier.com/products/reaxys/>
- 日本語ホームページ(エンドユーザサポート):
<http://japan.elsevier.com/reaxyssupport/>
- 英語ホームページ:
<http://www.info.reaxys.com/>
- ヘルプデスク(日本語、中国語、英語可):
email: jpinfo@elsevier.com
電話: 03-5561-5035

