
计算机辅助合成设计系统

CISOC-RetroSyn 用户手册

计算机辅助合成设计系统（CISOC-RetroSyn）是一个用于辅助化合物合成路线设计的软件。该系统利用反应知识，对用户提供的化合物进行分析，最终为用户提供用于合成该化合物的一组可能的合成路线，这为用户进行新化合物的合成设计提供了有效的辅助工具。

目 录

一、 CISOC- RetroSyn 系统简介

二、 快速入门

- II.1 CISOC- RetroSyn 界面介绍
- II.2 主菜单和工具栏介绍
- II.3 使用步骤详解

三、 使用实例

四、 系统配置与系统安装

- IV.1 CISOC- RetroSyn 的运行环境
- IV.2 CISOC- RetroSyn 的安装

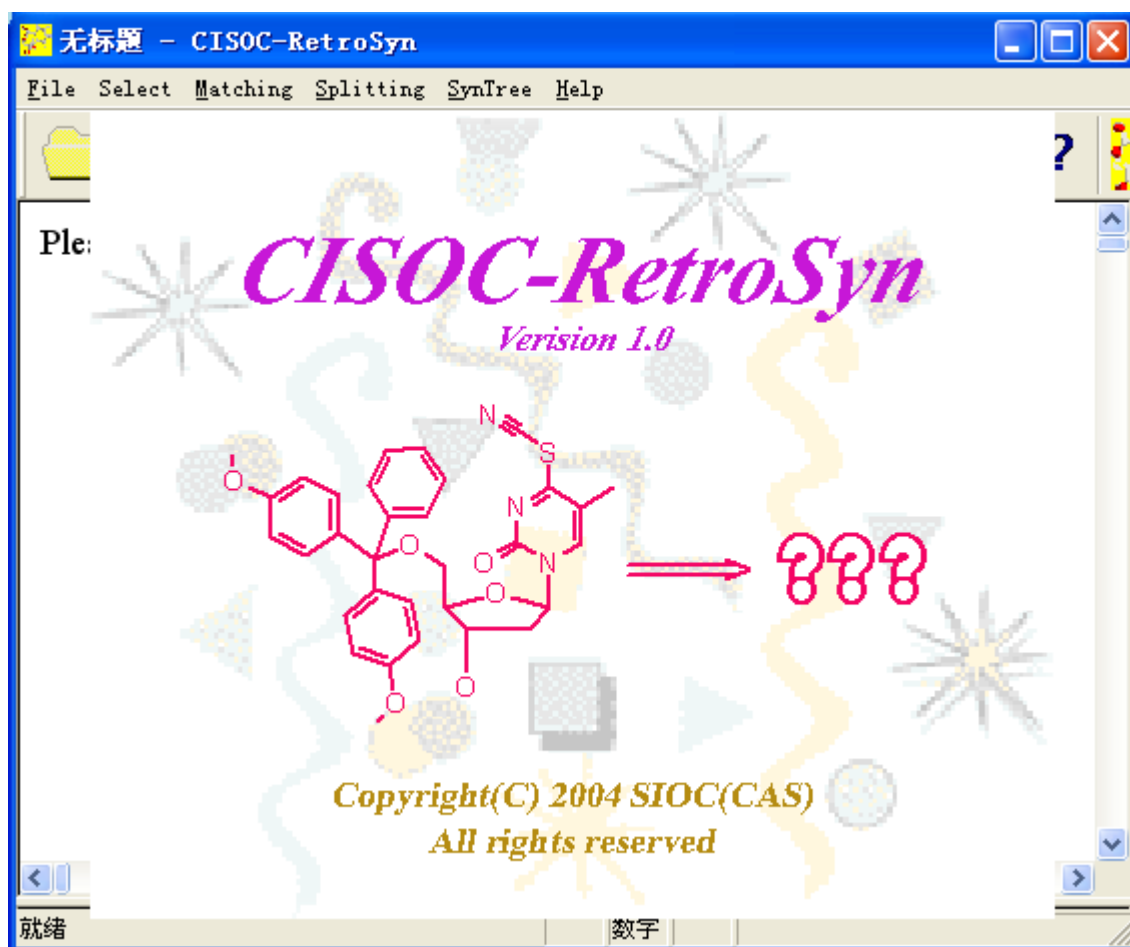
中国科学院上海有机化学研究所

二〇〇四年六月 上海

Shanghai Institute of Organic Chemistry (SIOC)
Chinese Academy of Sciences
Shanghai, P. R. China

Copyright by SIOC.

All rights reserved. Use of copyright notice does not imply publication or disclosure. No portion of this software may be reproduced, transmitted, transcribed, stored in a computer system, or translated into any computer language, in any form or by any means, electronic, magnetic, optical, chemical, manual, or otherwise except as permitted in writing by Shanghai Institute of Organic Chemistry.



Shanghai Institute of Organic Chemistry reserves the right to use the technology embodied in this program, in part or in whole.

The information contained here in consists valuable research secrets of SIOC. One is not permitted to disclose or allow to be disclosed such information except as permitted in writing by Shanghai Institute of Organic Chemistry.

CISOC- RetroSyn

Version1.0 June 2004

版权所有，翻印必究！

一、CISOC- RetroSyn 系统简介

CISOC- RetroSyn 是一个用于化合物合成路线设计的计算机辅助设计系统。

传统的化合物合成设计通常是化学工作者根据丰富的经验和灵感来完成的工作。随着计算机科学和技术的发展，计算机在化学领域中得到越来越广泛的应用。从最初的简单数据处理，逐步发展到对化学结构的处理，以及目前的对化学信息的综合分析、知识获取和应用。其中化学数据库对化学工作者有着非常重要的作用和意义。

通常，反应数据库是化学家获取化合物合成信息的有效途径，但这远远不能满足化学研究者、药物设计、材料设计和农药设计者等，或者说与化合物合成有关领域的研究人员的需求，因为，数据库中只存储已合成或发表的化合物的合成信息，并不包含新化合物的合成信息。为此，他们通常是凭经验和知觉来合成一个新化合物，这样做一般都会花费很多人力和经费。

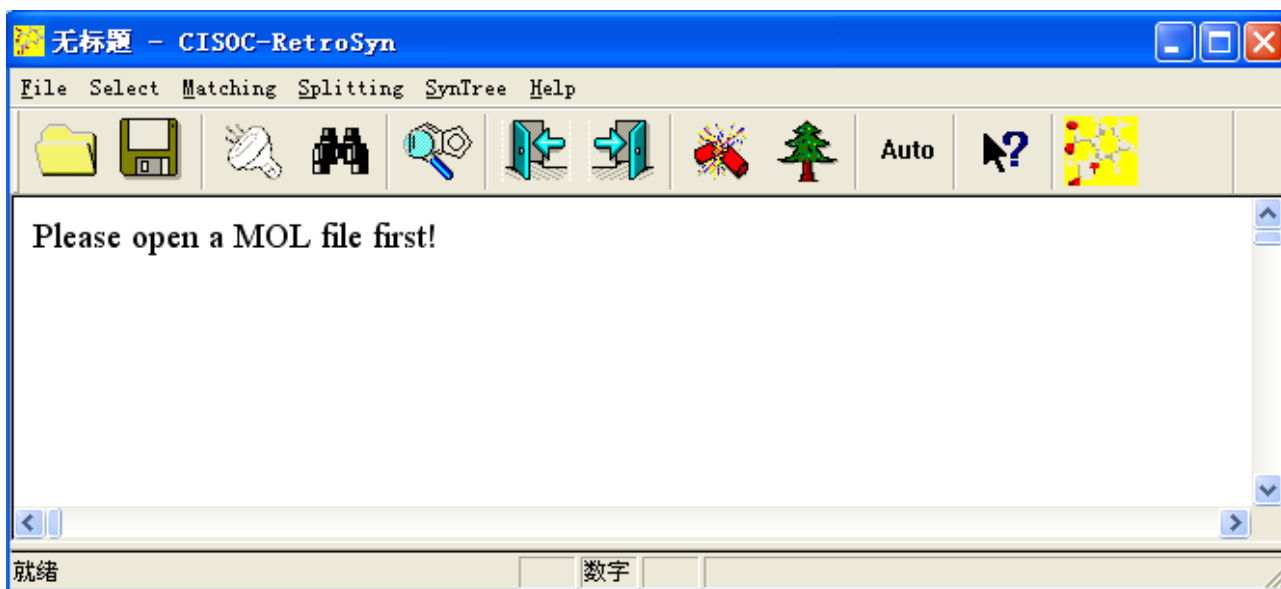
计算机辅助合成设计系统是由反应知识库和反合成分析两部分组成。首先它对用户提供的化合物结构进行分析，以确定该化合物的反应谋略键；再利用反应知识库中的反应知识和反应规则分析，以确定该化合物的前体。循环进行这二步操作，以最终获得起始反应原料为止。通过对这个循环过程路线的记录，便可得到一组可参考的该化合物合成路线的信息，这些信息辅助化学工作者的合成设计工作，以提高他们工作效率，并降低各个方面的消耗。

本系统使用简单，用户界面友好。用户通过界面输入提问结构的文件名，系统将根据用户的输入信息，读入提问结构，并对其进行分析和相关处理，最终将获得该化合物的合成路线信息，并保存在指定文件中。这些信息将对化学工作者完成合成设计工作起一定的辅助作用。

二、CISOC- RetroSyn 快速入门

II.1 CISOC- RetroSyn 界面介绍

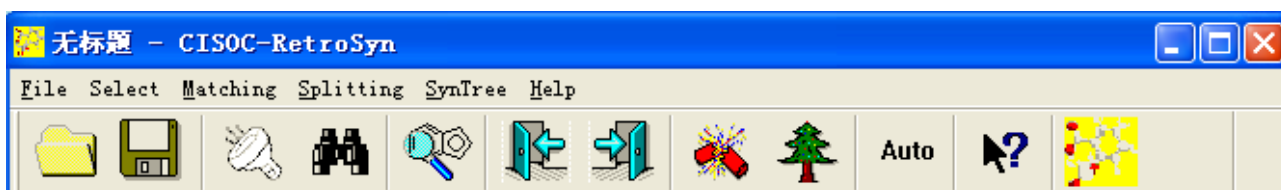
图一是 CISOC- RetroSyn 系统界面，其中包括主菜单栏和对应工具栏。使用者可通过选择主菜单及其子菜单或工具栏中的图标，来辅助完成对提问化合物的合成设计工作。



图一、CISOC - RetroSyn 界面

II.2 主菜单和工具栏介绍

本系统的主菜单和工具栏如图二所示。

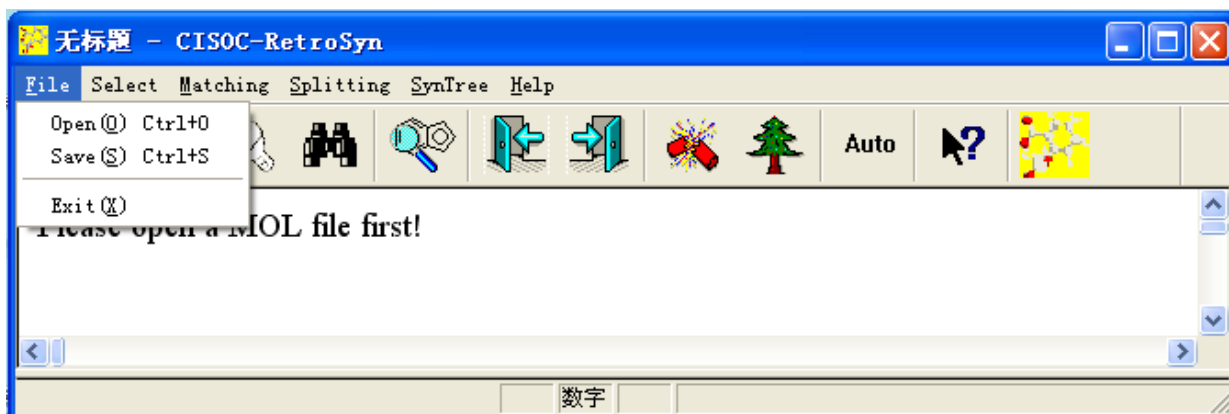


图二、CISOC - RetroSyn 的主菜单和工具栏示意图


本系统的主菜单为 File、Select、Matching、Splitting、SynTree 和 Help。File 的子菜单有：Open、Save 和 Exit；Select 的子菜单有：Auto_Layer 和 Matching_Base；Auto_Layer 子菜单包括弹出式菜单：One_Layer、Three_Layer、Five_Layer 和 Seven_Layer；Matching_Base 子菜单包括弹出式菜单：CR_Base、MCS_Base 和 RT_Base；Matching 的子菜单有：Pre_Treat、Match、PiPei、Auto_RetroSyn、Next 和 Prev；Splitting 的子菜单有：Split Target；SynTree 的子菜单有：Display Total Syntree；Help 的子菜单有为 About CISOC-RetroSyn 和 Content。工具栏中的图标都对应一个子菜单命令。

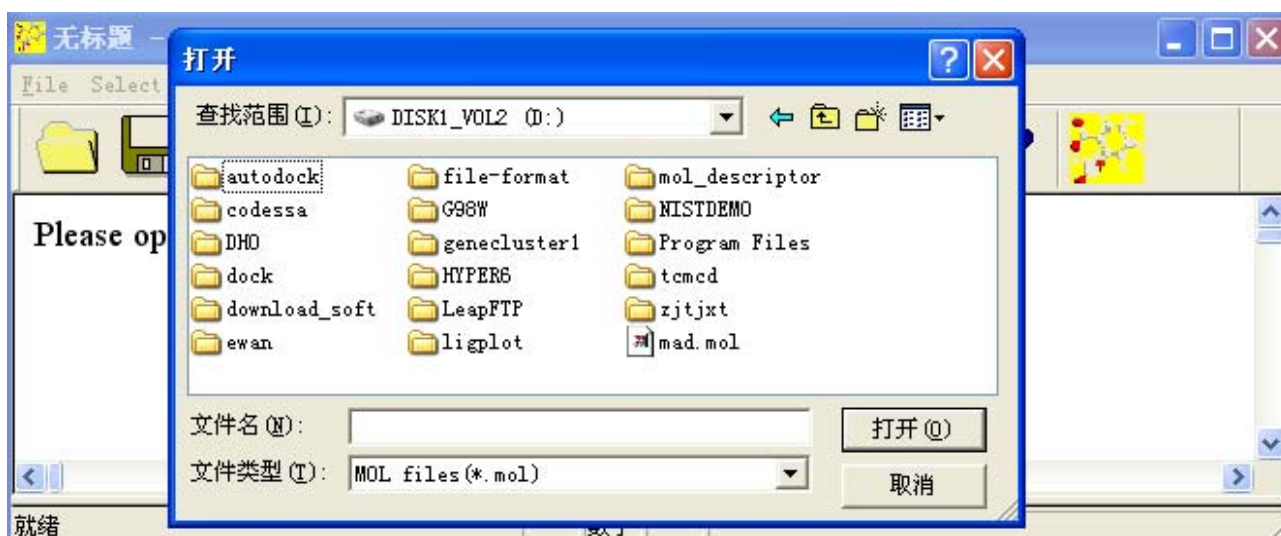
1、File 菜单

选 File 主菜单后，系统显示其子菜单，如图三所示。




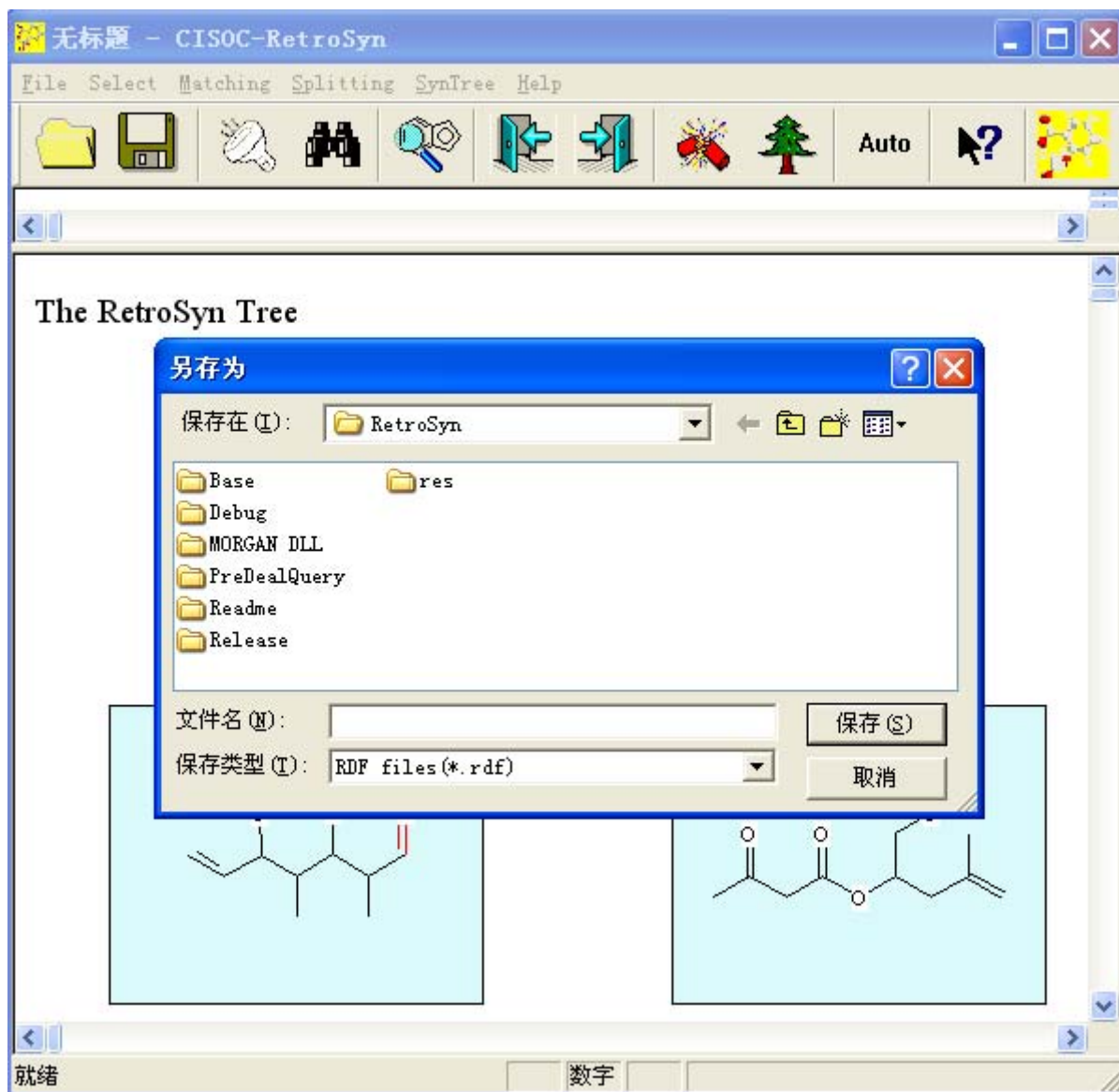
图三、选 File 主菜单后的界面示意图

(1) Open: 打开化合物的结构文件 (MDL 的 Mol 格式), 对应的图标是 。该子菜单对应的快捷键为“Ctrl+O”。选择该子菜单或按此图标后，系统将显示用于选择 MDL 的 Mol 格式文件的界面 (如图四所示)。



图四、选 Open 子菜单或对应图标后，选择 MDL 的 Mol 格式文件的界面示意图

(2) Save: 对提问化合物经过检索后建立的总合成树进行存储，存储内容包含合成树中所有节点对应的反应知识、文献和反应条件等信息。对应的图标是 。该子菜单对应的快捷键为“Ctrl + S”。选择该子菜单或按此图标后，系统将显示用于保存 rdf 格式文件的界面 (如图五所示)。

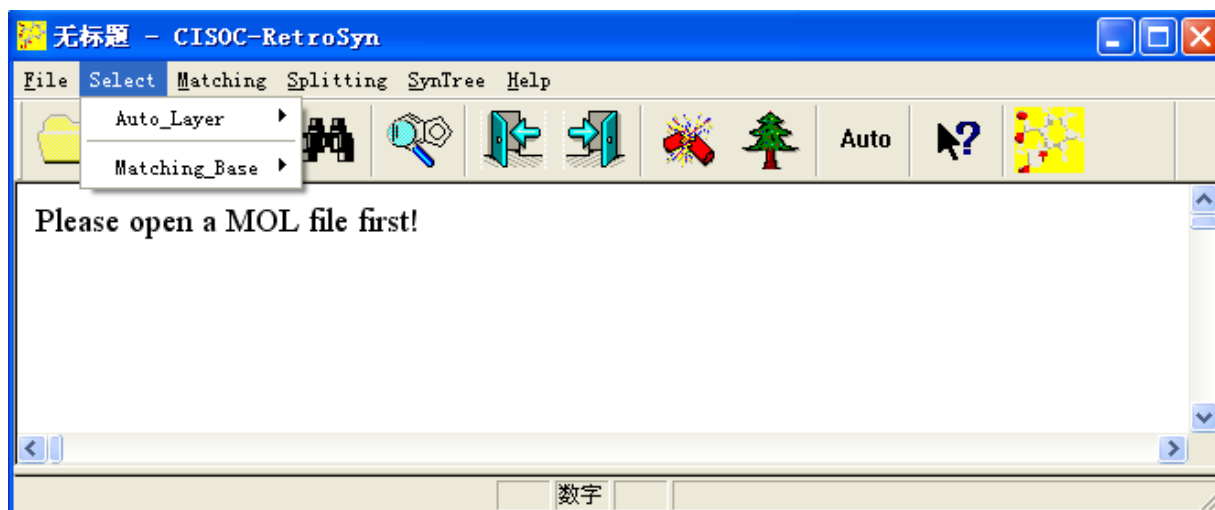


图五、选 Save 子菜单或对应图标后，保存 rdf 格式文件的界面示意图

(3) Exit: 退出本系统。

2、Select 菜单

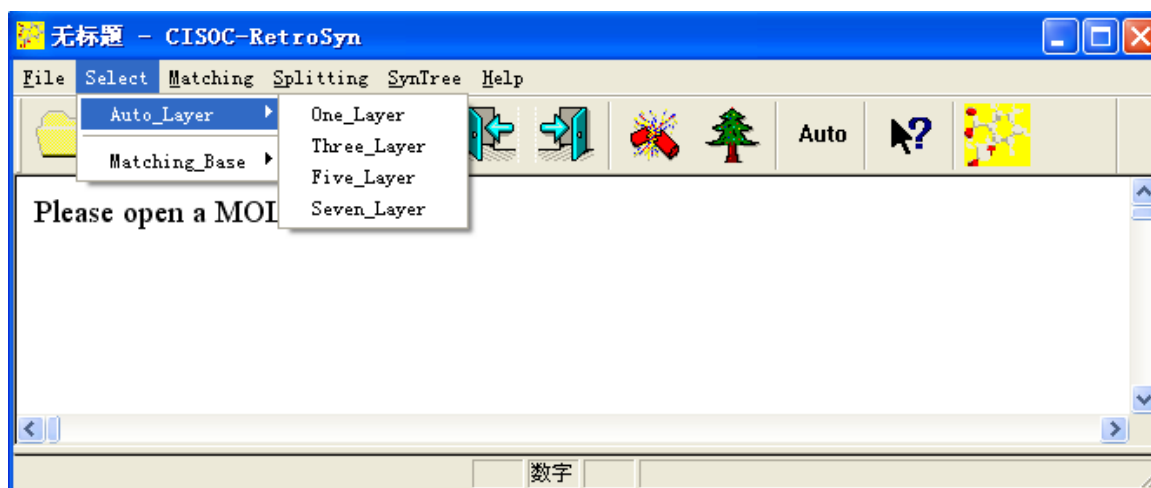
选 Select 主菜单后，系统显示其子菜单，如图六所示。



图六、选 Select 主菜单后的界面示意图

(1) Auto_Layer: 限制进行自动分析 (Auto_RetroSyn) 时合成树生成的层数。选择该子菜单后, 系统将显示其弹出式菜单, 如图七所示。

- (A) One_Layer: 限制生成的合成树的层数为一层。
- (B) Three_Layer: 限制生成的合成树的层数为三层 (默认选项)。
- (C) Five_Layer: 限制生成的合成树的层数为五层。
- (D) Seven_Layer: 限制生成的合成树的层数为七层。



图七、选 Auto_Layer 子菜单后的界面示意图

(2) Matching_Base: 显示供选择的反应知识库。选择该子菜单后, 系统将显示其弹出式菜单, 如图八所示。

- (A) CR_Base: 同类反应知识库中的特定反应知识库。
- (B) MCS_Base: 同类反应知识库中的基核反应知识库 (默认知识库)。

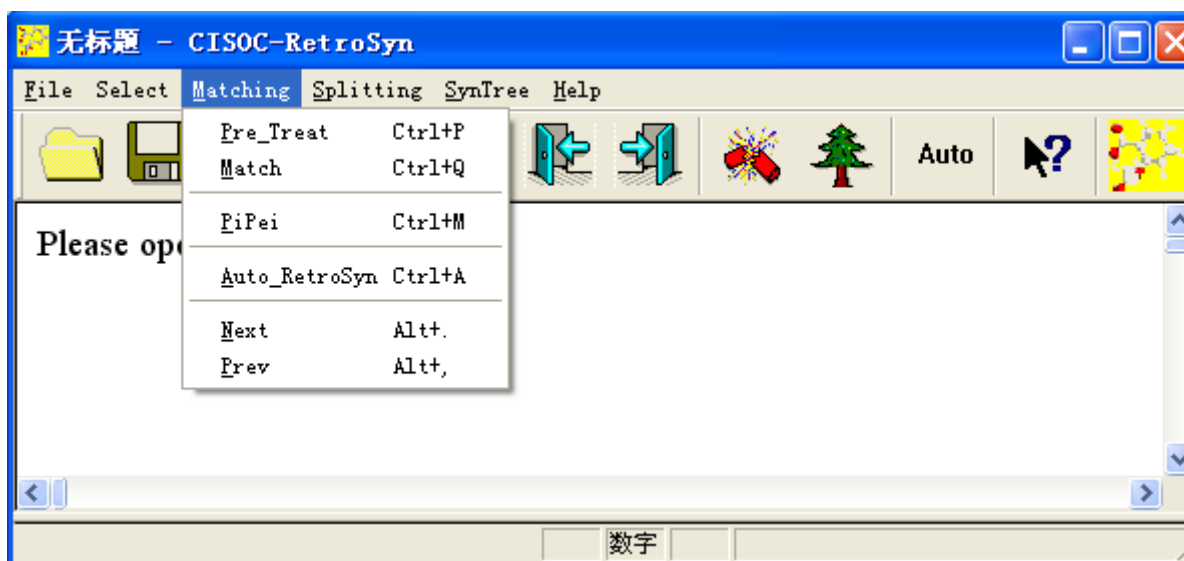
(C) RT_Base: 同类反应知识库中的基型反应知识库。





图八、选 Matching_Base 子菜单后的界面示意图


3、Matching 菜单


选 Matching 主菜单后，系统显示其子菜单，如图九所示。





图九、选 Matching 主菜单后的界面示意图

- (1) Pre_Treat: 对提问化合物结构进行反应活泼键的预分析。该子菜单对应的图标为 ，该子菜单对应的快捷键为“Ctrl + P”。
- (2) Match: 应用反应知识对经反应活泼键预分析后的提问化合物进行再分析。该子菜单对应的图标为 ，该子菜单对应的快捷键为“Ctrl + Q”。
- (3) PiPei: 不对提问化合物进行反应活泼键预分析，而直接应用反应知识对提问化合物

进行分析。该子菜单对应的图标为 ，该子菜单对应的快捷键为“Ctrl + M”。

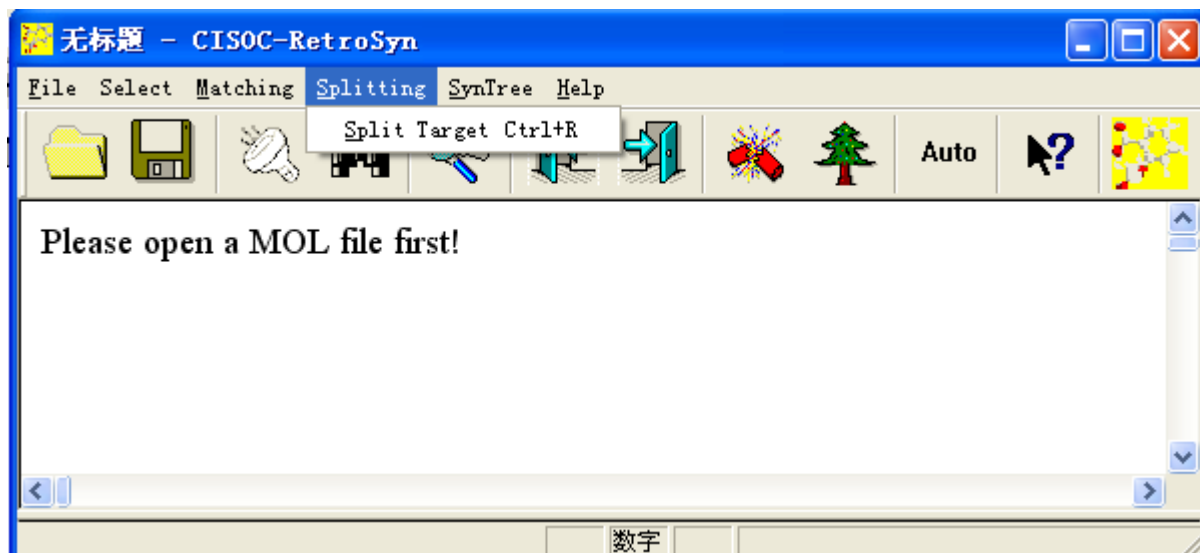
(4) Auto_RetroSyn: 系统应用反应知识对提问化合物自动进行分析，用户对分析过程不进行任何的干预。分析结束后，系统将自动生成合成树。该子菜单对应的图标为 ，该子菜单对应的快捷键为“Ctrl + A”。

(5) Next: 对获得到的反应知识进行向后浏览。该子菜单对应的图标为 ，该子菜单对应的快捷键为“Alt + .”。


(6) Prev: 对获得到的反应知识进行向前浏览。该子菜单对应的图标为 ，该子菜单对应的快捷键为“Alt + ,”。

4、Splitting 菜单

选 Splitting 主菜单后，系统显示其子菜单，如图十所示。

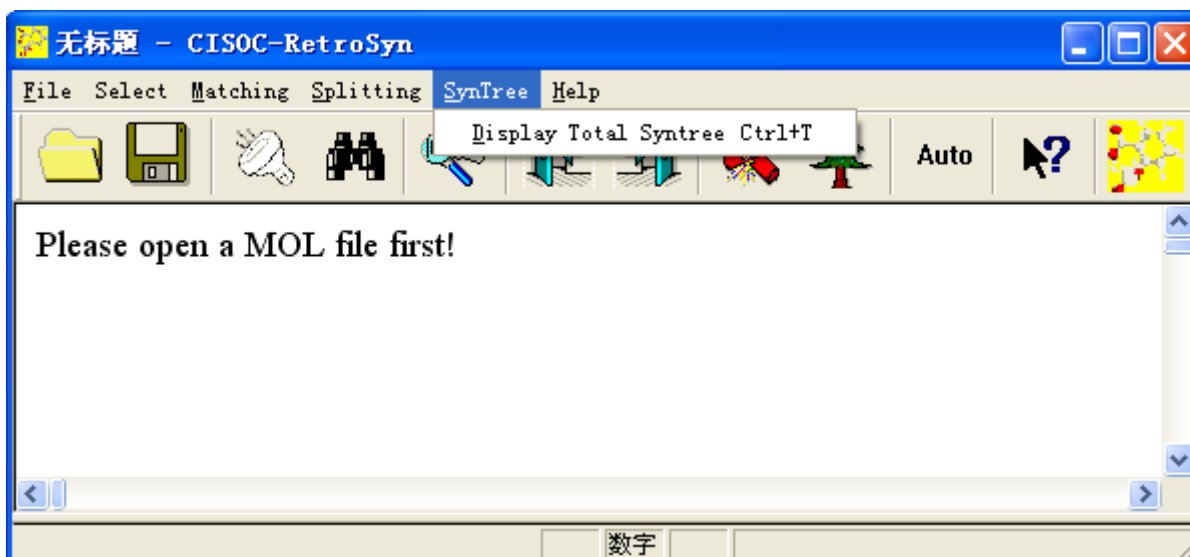


图十、选 Splitting 主菜单后的界面示意图


(1) Split Target: 按照当前界面上显示的反应规则对提问化合物进行分析，获得其前体化合物。该子菜单对应的图标为 。该子菜单对应的快捷键为“Ctrl + R”。

5、SynTree 菜单

选 SynTree 主菜单后，系统显示其子菜单，如图十一所示。

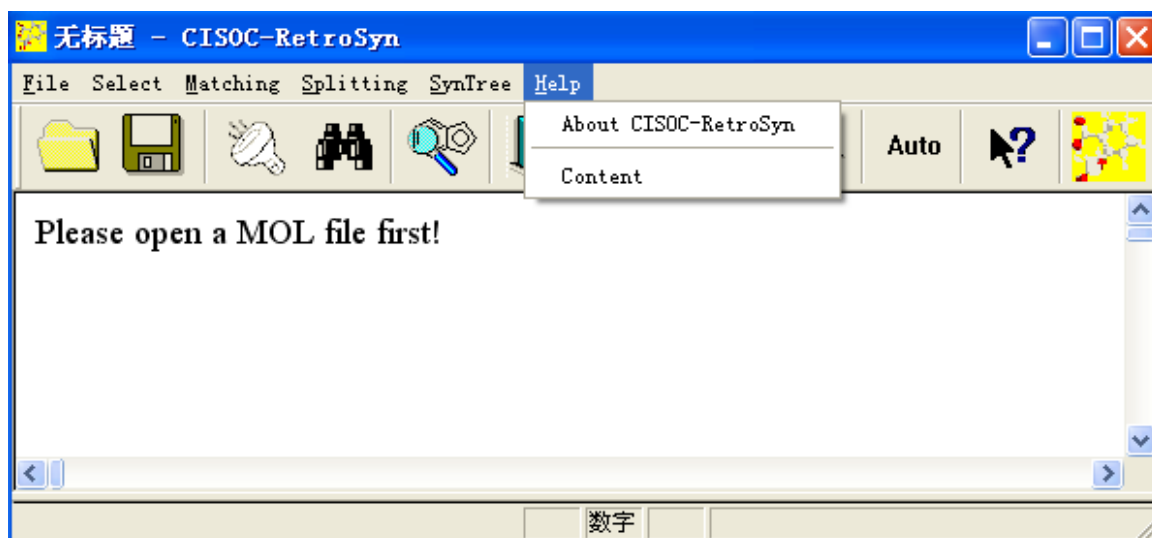


图十一、选 SynTree 主菜单后的界面示意图


- (1) Display Total Syntree: 显示对提问化合物合成路线分析结束后生成的总合成树。该子菜单对应的图标为 。该子菜单对应的快捷键为“Ctrl +T”。

6、Help 菜单

选 Help 主菜单后，系统显示其子菜单，如图十二所示。



图十二、选 Help 主菜单后的界面示意图

- (1) About CISOC-RetroSyn: 显示本系统的版本信息，对应的图标是 。选此子菜单或对应图标后，系统显示如图十三所示界面。



图十三、选 About CISOC-RetroSyn 后的界面示意图




- (2) Content: 选此子菜单后，系统打开 CISOC-RetroSyn 系统用户手册，对应的图标是 。

II.3 使用步骤详解








1、启动程序

在 Windows98 或以上版本的 Windows 操作系统的文件浏览界面下，双击 CISOC-RetroSyn.EXE 应用程序文件，即可启动计算机辅助合成设计系统。启动后界面如图一所示。

2、提问化合物的反合成分析

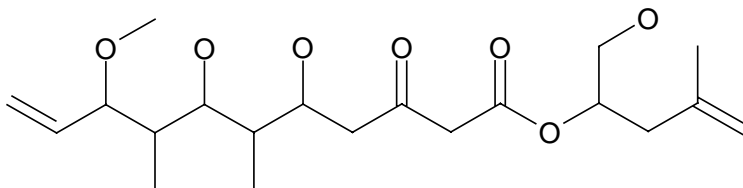
- (1) 选 File 主菜单下的 Open 子菜单或按图标 ，或按快捷键“Ctrl+O”，在如图四所示的界面下，选择并读入需要进行反合成分析的提问化合物结构文件（MDL 的 Mol 格式）。
- (2) 选 Select 主菜单下的 Matching_Base 子菜单，选择所需反应知识库。用户如需干预反应活泼键的预分析过程，则执行第三步操作；若需直接应用反应知识库中的知识，对提问化合物进行分析，则执行第五步操作；若需系统自动进行反合成分析，则直接进行第十一步操作。
- (3) 选 Matching 主菜单下的 Pre_Treat 子菜单或按图标 ，或按快捷键“Ctrl+P”，对第一步读入的提问化合物进行反应活泼键的预分析。
- (4) 选 Matching 主菜单下的 Match 子菜单或按图标 ，或按快捷键“Ctrl+Q”，应用第二步所选的反应知识库中的知识对经反应活泼键预分析（第三步）的提问化

合物进行分析。然后，用户可进行第六或第七步操作，对分析得到的可能反应规则进行前向或后向浏览。

- (5) 用户可选 Matching 主菜单下的 PiPei 子菜单或按图标 ，或按快捷键“Ctrl+M”，利用所选的反应知识库中的反应知识，直接对读入的提问化合物进行分析。
- (6) 选 Matching 主菜单下的 Next 子菜单或按图标 ，或按快捷键“Alt+.”，对第四步或第五步得到的分析结果进行向后浏览。
- (7) 选 Matching 主菜单下的 Prev 子菜单或按图标 ，或按快捷键“Alt+,”，对第四步或第五步得到的分析结果进行向前浏览。
- (8) 选 Splitting 主菜单下的 Split Target 子菜单或按图标 ，或按快捷键“Ctrl+R”，经过第六步或第七步浏览后，按照在界面上显示的当前反应规则对提问化合物进行分析，以获得相应的合成前体。
- (9) 选 SynTree 主菜单下的 Display Total Syntree 子菜单或按图标 ，或按快捷键“Ctrl+T”，在界面上显示由第四步或第五步得到的结果组成的合成树。之后，用户可选择第十三步对该合成树进行保存，或执行第十步操作。
- (10) 用户可以根据实际情况，对其他分析结果进行进一步的分析，该过程可重复第三到第九步操作。
- (11) 选 Select 主菜单下的 Auto_Layer 子菜单中的自动分析的层数。
- (12) 选 Matching 主菜单下的 Auto_RetroSyn 子菜单或按图标  **Auto**，或按快捷键“Ctrl+A”，对提问化合物进行自动分析，并最终生成合成树。此时，用户可选择第十三步对该合成树进行保存。
- (13) 选 File 主菜单下的 Save 子菜单或按图标 ，或按快捷键“Ctrl+S”，对生成的合成树进行保存，保存的文件格式为“rdf”格式。


三、实例介绍

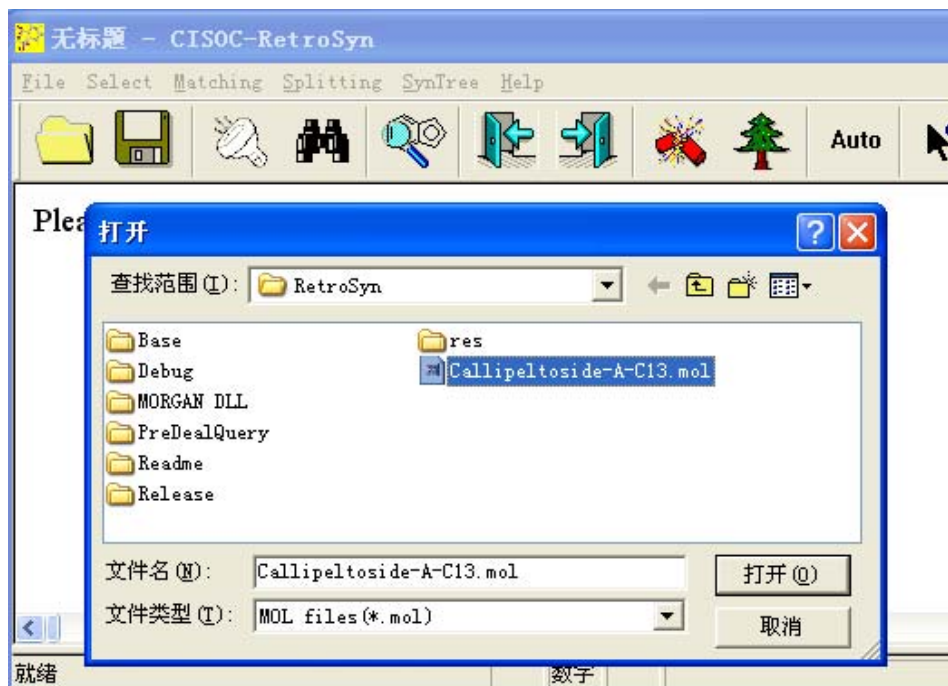
实例：Callipeltoside-A-C13的合成设计。



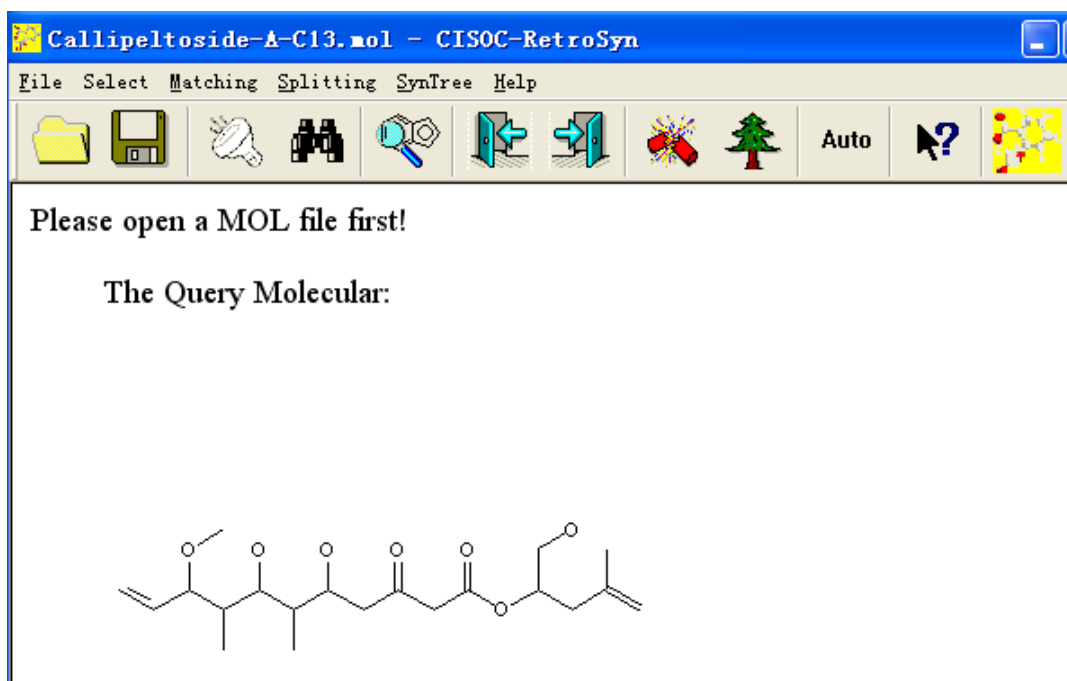
图十四、Callipeltoside-A-C13的分子结构

(参考文献: *Organic Letters* 1999, 1, 169)

- 1、利用 MDL 公司提供的免费输入化学结构的软件 ISIS/Draw，将该化合物的结构输入，并保存为 Mol 格式的文件。
- 2、读入提问化合物结构。选File主菜单下的Open子菜单或按图标，或按快捷键“Ctrl+O”，选定需要进行合成设计的提问化合物的结构文件（MDL的Mol格式）。

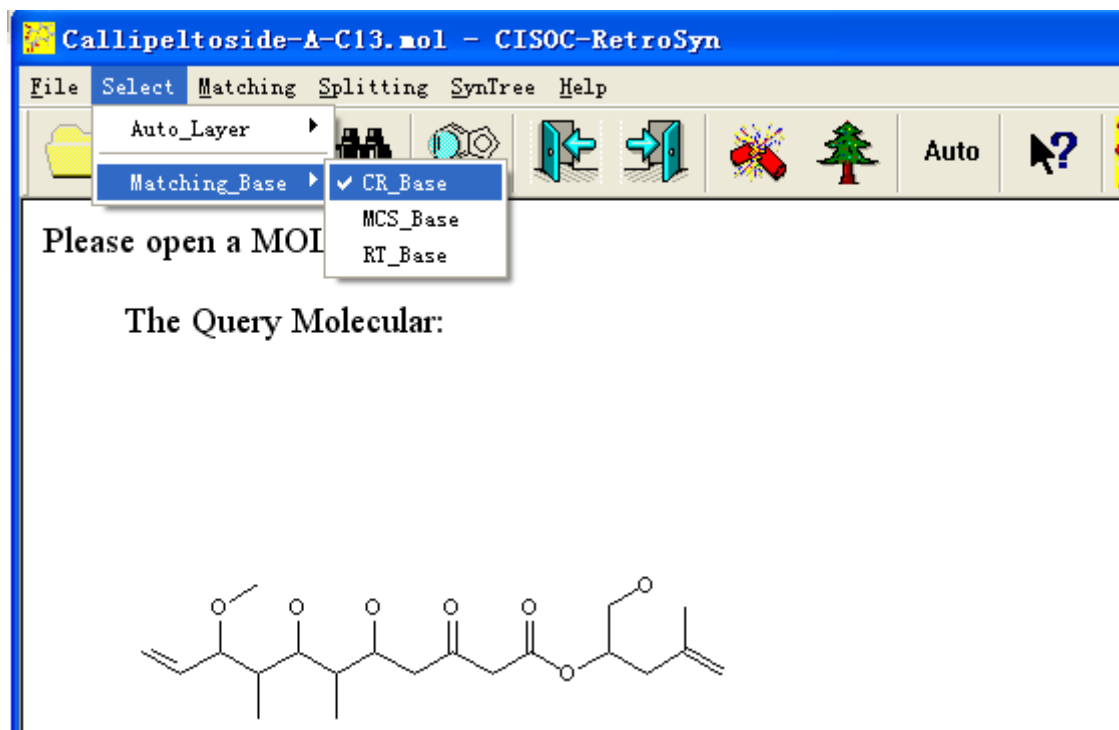


图十五、选择提问化合物的结构文件





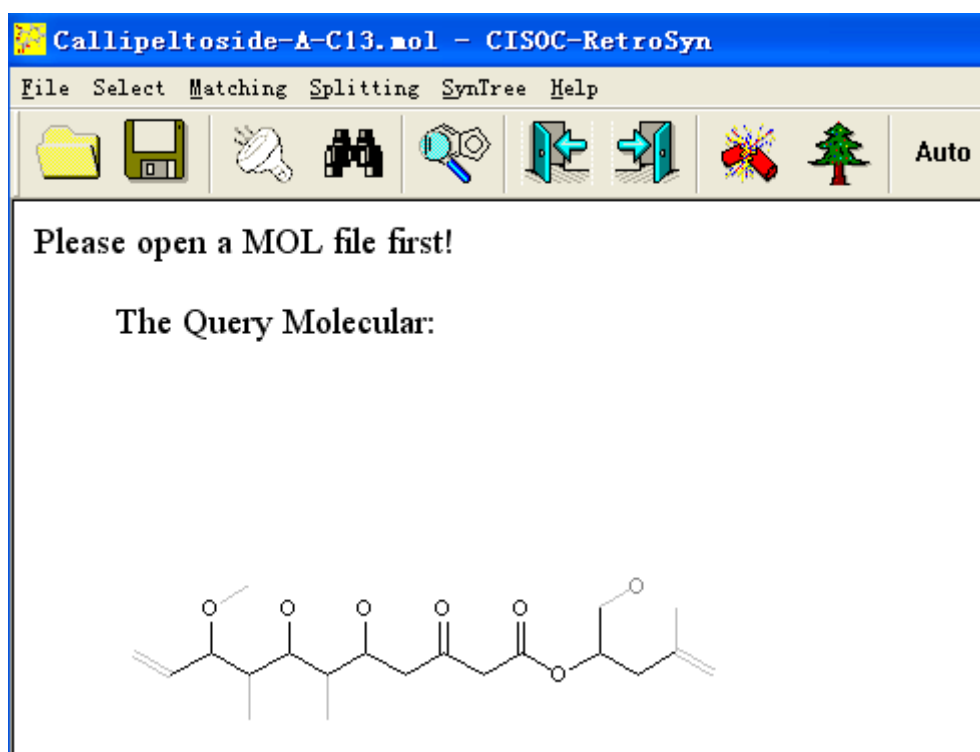
图十六、读入的提问化合物结构

- 3、选择所需反应知识库。选Select主菜单下的Matching_Base子菜单中的反应知识库（如图十七所示）。本例中，选CR_Base反应知识库用于提问化合物的反合成分析，选择用户干预反应活泼键分析过程。

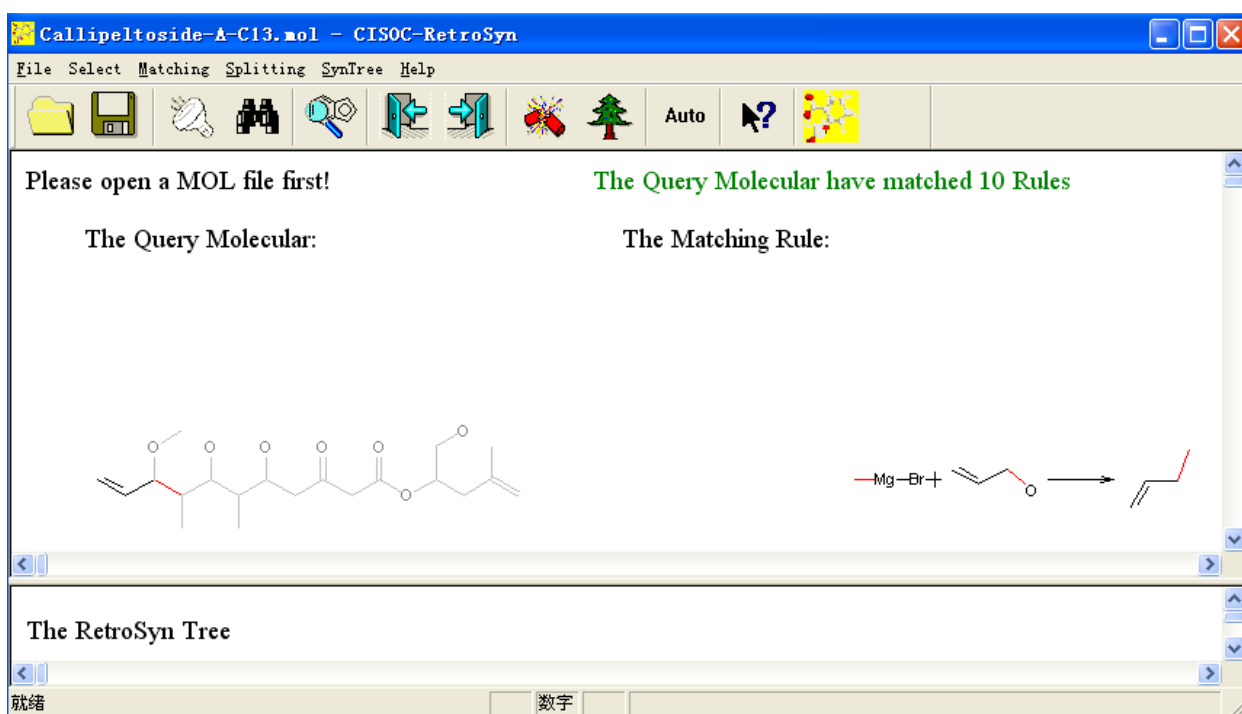


图十七、选反应知识库




- 4、选Matching主菜单下的Pre_Treat子菜单或按图标 ，或按快捷键“Ctrl+P”，预分析结果如图十八所示。图十八中，键的颜色由黑变灰的部分表示经预分析后被认为是非谋略键，这些键将不进入下一步的反应知识分析。键的颜色仍为黑色的部分则表示经预分析后认为可能为谋略键，这些键将被作进一步的分析。
- 5、选Matching主菜单下的Matching子菜单或按图标 ，或按快捷键“Ctrl+Q”，利用CR_Base中的反应知识对第四步得到的结果作进一步的分析。其结果如图十九所示。从图中可看到，该提问化合物从CR_Base中共得到十条反应规则。图中化合物颜色为非灰色部分表示与当前显示反应规则中产物匹配成功的部分，红色表示反应中心键。

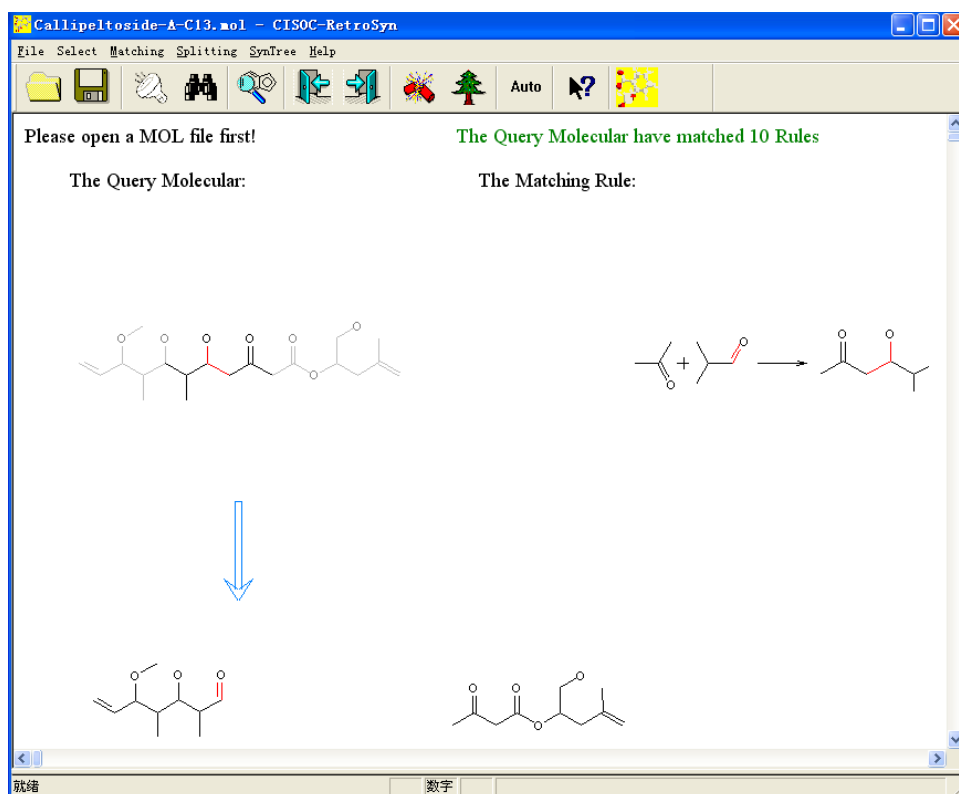


图十八、预分析结果




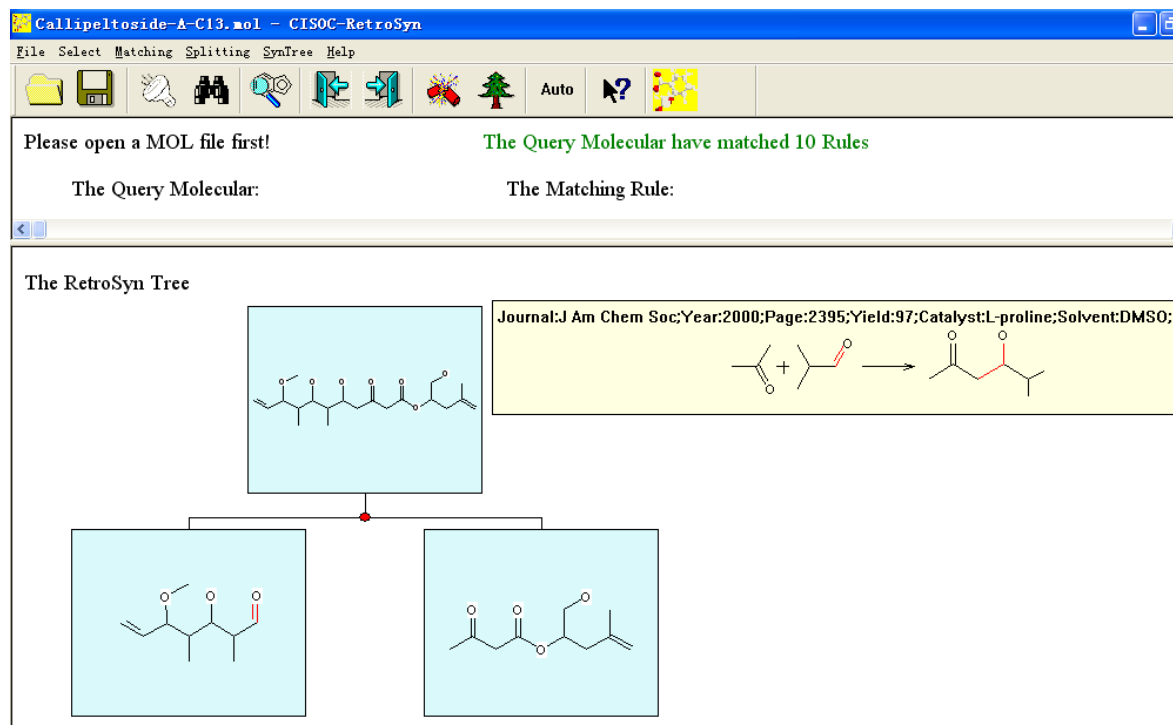
图十九、用知识库中的反应知识对预分析结果作进一步分析的结果

- 6、用户选择Matching主菜单下的Prev子菜单或单击图标，或按快捷键“Alt +,”；或选Matching主菜单下的Next子菜单或按图标，或按快捷键“Alt+.”，对这十条反应规则进行向前或向后浏览。
- 7、选Splitting主菜单下的Split Target子菜单或按图标，或按快捷键“Ctrl+R”，用第十条反应规则对提问化合物作进一步分析，分析结果如图二十所示。界面的上面窗口显示分析的具体结果。
- 8、移动界面上的分割条，界面的下半窗口显示单步的合成树(One-Depth Synthetic Tree)，如图二十一所示。如果鼠标滑过该合成树中连线的交点(小圆圈)并停在此处，圆圈颜色变为红色。弹出一信息窗口，其中显示该反应规则对应的相关反应条件，文献等信息。而当鼠标移离该圆圈后，此弹出式窗口将自动消失。
- 9、如果用户对此规则及分析结果感兴趣，希望继续朝着这条路线进行下去，用户可双击获得的此化合物的合成前体，确定这些前体化合物是否已存在于原料库中，而决定是否还需要对它们进行进一步的分析。双击前体化合物后，将显示一对话框，告之用户——该被击化合物是否已是原料。若是，则可从中获得相关的化学名称，1mg 或 1ml 对应的价格等信息。若不是(如图二十二所示)，则需对此化合物作进一步分析，即重复第三至第七步的操作，对化合物合成路线进行分析，直至最终获得的拆分化合物已为原料或已是用户易得的化合物。

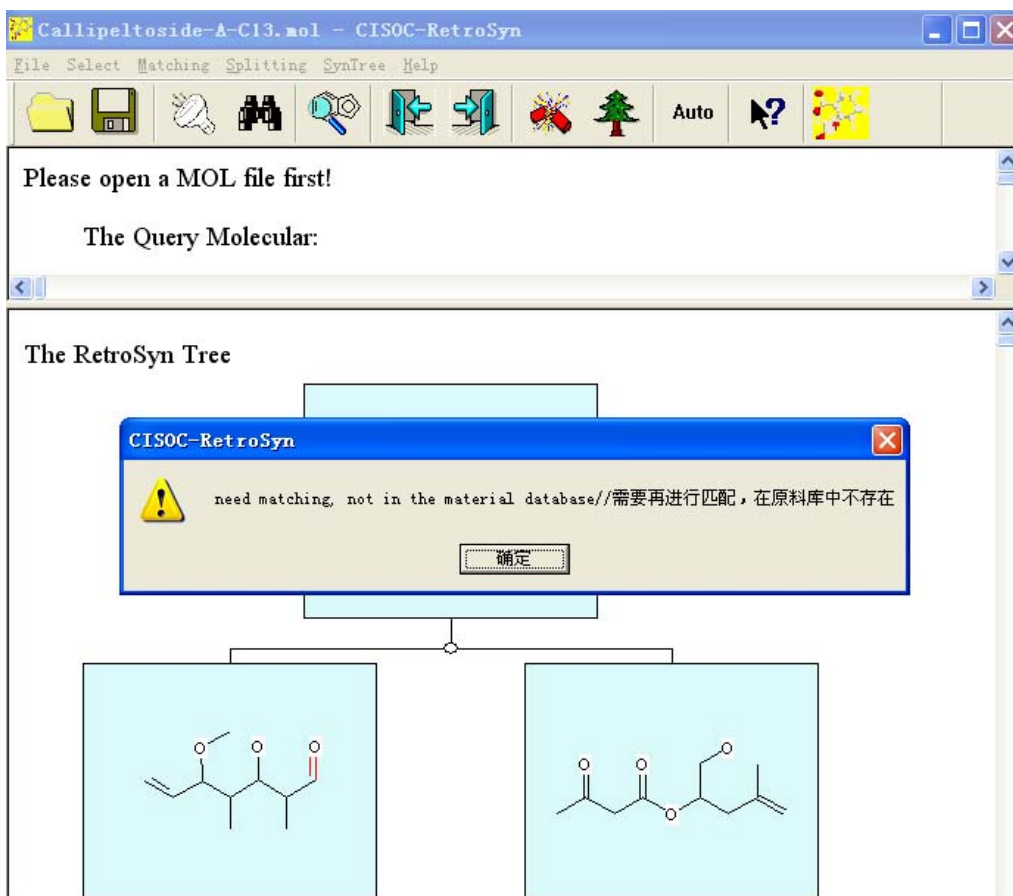


图二十、根据当前显示的反应规则提问化合物进行分析的结果

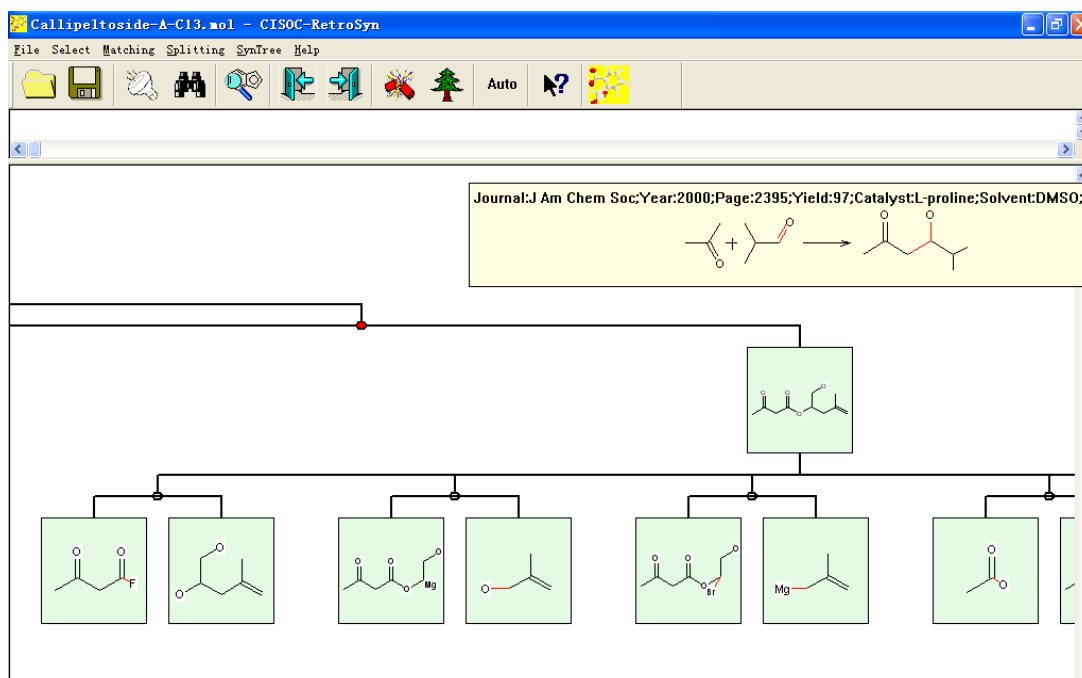
10、用户可选择其他的合成路线对提问化合物继续进行研究，选 SynTree 主菜单下的 Display Total Syntree 子菜单或按图标 ，或按快捷键“Ctrl+T”，在界面的下窗口显示检索获得的总合成树，如图二十三所示。总合成树中若有化合物已在原料库中，则可得到如图二十四所示的信息。



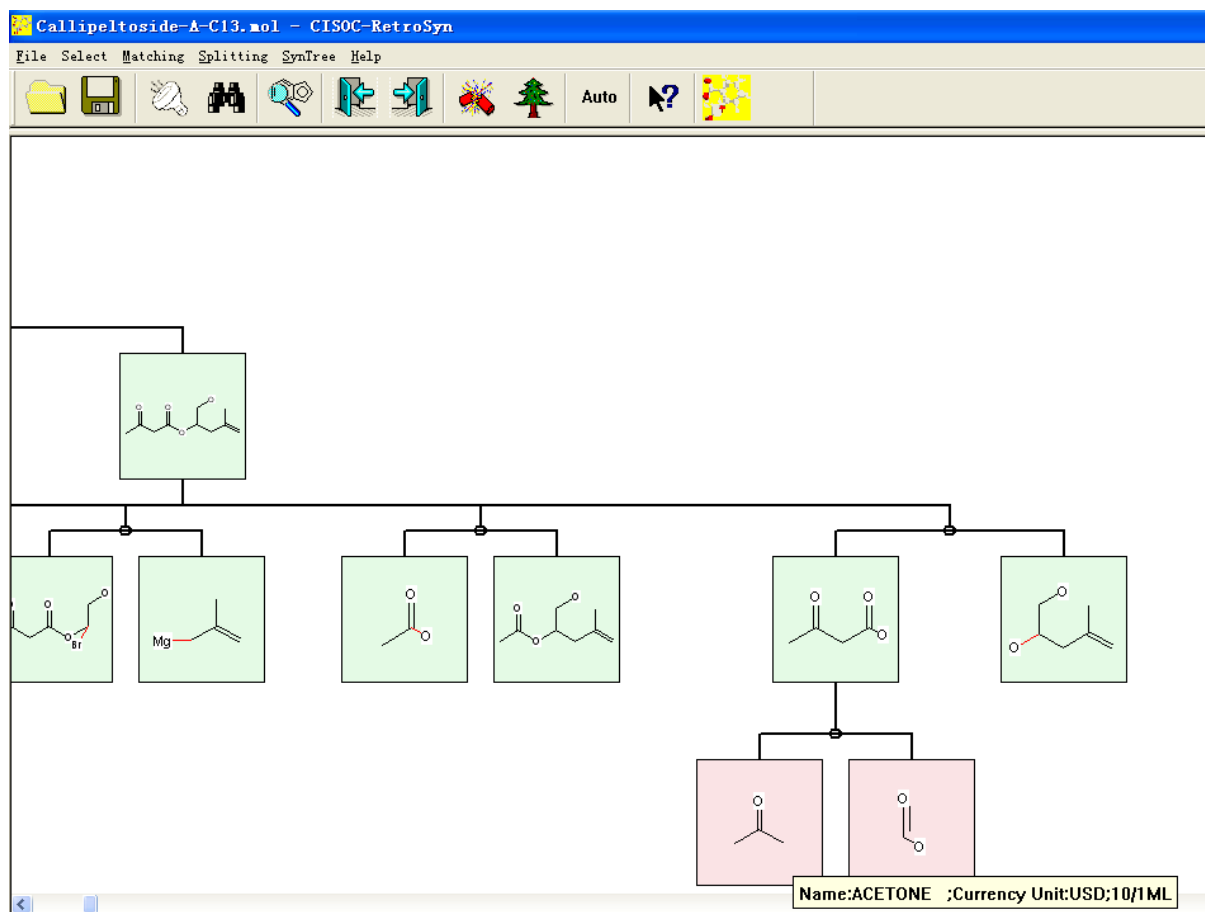
图二十一、对应图二十中结果的合成树




图二十二、提问化合物的前体化合物不在原料库中的信息显示界面



图二十三、总合成树



图二十四、合成树中原料化合物节点示意图

11、保存合成树信息。选 File 主菜单下的 Save 子菜单或按图标 , 或按快捷键“Ctrl+S”, 保存生成的合成树, 合成树中包含的所有信息将存储为用户指定路径下的一个标准“rdf”格式的反应信息文件(如图二十五所示)。用户可根据这一文件组织格式找到希望了解的信息。

```

1 | ReactMatch_RDF
2 | $DATE
3 | $MFMT
4 |
5 | Output
6 |
7 | 27 26
8 | 0.0000 -1.5318 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 C
9 | 0.8652 -2.0283 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 2 0 0 0 0 C
10 | 1.7304 -1.5272 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 3 0 0 0 0 C
11 | 2.5956 -2.0236 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4 0 0 0 0 C
12 | 3.4608 -1.5224 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 5 0 0 0 0 C
13 | 4.3260 -2.0189 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 6 0 0 0 0 C
14 | 5.1913 -1.5177 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 7 0 0 0 0 C
15 | 6.0565 -2.0141 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 8 0 0 0 0 C

```

图二十五、合成树信息被保存为 rdf 格式的反应信息文件

四、系统配置和系统安装

IV.1 CISOC-RestroSyn 的运行环境

- 奔腾 3 (PIII) 以上 CPU, 128M 以上内存, 10G 以上剩余磁盘空间;
- 鼠标、键盘;
- Windows98 或以上版本的 Windows 操作系统;
- ISIS/Draw 免费软件;

IV.2 CISOC- RestroSyn 的安装

CISOC- RestroSyn 提供标准的 Windows 98 或以上版本的安装程序, 可按如下步骤用安装盘安装: 从 Start 菜单中选取 Run, 输入 f:setup, 按回车键 (这儿假设 CISOC-RestroSyn 的发布介质为光盘, 且光盘驱动器为 f)。

建议: 用户在安装过程中接受提供的缺省设置。(只需按 OK, Yes or Next 即可)

IV.3 CISOC- RestroSyn 的反安装

CISOC- RestroSyn 的安装程序符合 Windows 98 或以上版本的标准, Windows 98 或以上版本提供了反安装功能, 可按如下步骤卸下 CISOC- RestroSyn: 从控制板上点取 Add/Remove Programs, 选择 CISOC- RestroSyn 卸下即可。

本手册中内容将可能被修改而不预先通知用户!
Subject to change without notice!