

---

# Retroformer: 突破端到端逆合成变压器的极限

---

Yue Wan<sup>1</sup> Chang-Yu Hsieh<sup>1</sup> Benben Liao<sup>1</sup> Shengyu Zhang<sup>1</sup>

## 摘要

逆合成预测是有机合成的基本挑战之一。其任务是根据核心产物预测反应物。随着机器学习技术的发展, 计算机辅助合成规划受到越来越多的关注。人们提出了许多方法来解决这一问题, 这些方法对额外化学知识的依赖程度各不相同。本文提出的 Retroformer 是一种基于 Transformer 的新型架构, 用于逆合成预测, 无需依赖任何化学信息学工具进行分子编辑。通过提出的局部注意力头, 该模型可以联合编码分子序列和图谱, 并在局部反应区域和全局反应上下文之间有效地交换内构型。Retroformer 在端到端无模板逆合成方面达到了最新的准确度, 并在更好的分子和反应有效性方面优于许多强基线。此外, 其生成程序具有很高的可解释性和可控性。总之, Retroformer 突破了深度生成模型反应推理能力的极限。

<sup>1</sup>腾讯量子实验室, 中国深圳。Correspondence to: Chang-Yu Hsieh <kimhsieh@tencent.com>, Shengyu Zhang <shengyuzhang@tencent.com>.

第39届<sup>th</sup> 国际机器学习大会论文集, 美国马里兰州巴尔的摩, PMLR 162, 2022. 版权归作者所有。

## 1. 引言

逆合成 (Corey & Cheng, 1989 年) 是有机合成的主要组成部分之一, 旨在发现给定目标分子 (即产物) 的有效且高效的合成路线 (即反应物)。它对制药行业至关重要, 因为药物发现的主要挑战之一是在实验室中高效合成新型复杂化合物 (Blakemore 等人, 2018 年)。

最近, 计算机辅助合成规划因其比传统的逆合成方法节省大量时间和精力而受到广泛关注。

---

人们提出了各种机器学习方法，这些方法对额外化学知识的依赖程度各不相同。这些方法可分为三类。首先，基于模板的方法（Coley 等人，2017 年；Dai 等人，2019 年；Chen & Jung，2021 年）将逆合成预测视为模板检索问题，其中模板编码了核心反应规则（图 1）。检索模板后，这些方法使用 RD-Kit (rdk) 等化学信息学工具从模板中建立完整的反应。尽管这些方法具有最先进的准确性，并能保证分子的有效性，但它们仅限于现有模板数据库的范围。相比之下，第二类无模板方法使用深度生成模型直接生成反应物和产物。由于分子既可以用图表示，也可以用 SMILES 序列表示，现有方法将逆合成重构为序列到序列（Lin 等人，2020 年；Chen 等人，2019 年；Zheng 等人，2020 年；Tetko 等人，2020 年；Seo 等人，2021 年；Kim 等人，2021 年）或图到序列问题（Tu & Coley，2021 年）。这些生成方法不依赖任何额外的化学知识，可以在更大的反应空间内进行化学推理。第三类是基于半模板的方法，它结合了生成模型和先验化学知识的优点。这类方法中的传统框架（Yan 等人，2020；Shi 等人，2020；Somnath 等人，2020；Wang 等人，2021）遵循相同的思路：他们首先使用 RDKit 确定反应位点并将产物转化为合成物。然后，另一个模型将合成物转化为反应物。这些方法在准确性上都很具有竞争力，而且可以分阶段进行解释。

在这项工作中，我们关注的是用于逆合成预测的无模板生成方法。现有方法未能充分挖掘深度生成模型在反应推理方面的潜力，我们认为基于端到端 Transformer（Vaswani 等人，2017 年）的架构可以达到同样具有竞争力的基准精度以及良好的有效性和可解释性。我们提出的 Retroformer 是一种新型端到端逆合成 Transformer，它引入了一个特殊的注意力头。它能够联合编码分子的序列和图形信息，并允许在局部反应区域和全局反应背景之间进行有效的信息交换。生成过程对精确的

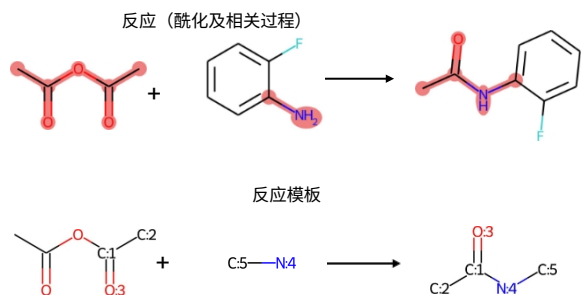


图 1：反应样品（上图），反应中心用红色标出，与反应模板（下图）相对应。

反应区域。我们的端到端模型不依赖化学信息工具的任何额外帮助来进行分子编辑。实验表明，在反应类别已知和未知设置中，我们的模型比 vanilla Transformer 分别提高了 12.5% 和 14.4% 的前 10 名准确率。它达到了无模板方法的最新准确率，与基于模板和半模板的方法相比也具有竞争力。与强基线模型相比，它还具有更好的分子和反应有效性。该模型具有很高的可解释性和可控性，可用于下游用途。我们的贡献总结如下

- 我们提出的 Retroformer 是一种基于 Transformer 的新型架构，它引入了局部注意力头，以挑战深度生成模型在逆合成预测中的反应推理能力极限。
- 对于已知反应类和未知反应类，所提出的方法分别达到了 64% 和 53.2% 的最高-1 准确率，这是无模板逆合成的最新性能。
- 与 vanilla retrosynthesis Transformer 相比，所提出的方法进一步提高了前 10 位分子和反应的有效性，分别提高了 23.6% 和 22.0%。

## 2. 相关工作

### 2.1. 逆合成预测

现有的逆合成预测方法可分为三类：基于模板的、无模板的和基于半模板的。反应模板对核心反应规则进

行编码。如图 1 所示，一个常规模板可显示分子内潜在的反应区域及其潜在的化学变化。这些模板或由专家定义，或由算法自动提取。在这项工作中，我们严格按照推理过程中对额外化学知识的依赖程度来区分这三个类别。

**基于模板**的方法依赖于外部模板数据库。由于模板是一种更有效、更可解读的反应表征 (Heid 等人, 2021 年; Wan 等人, 2021 年), 因此大量工作 (Coley 等人, 2017 年; Dai 等人, 2019 年; Chen & Jung, 2021 年) 侧重于捕捉分子与模板之间的反应得分。Retrosim (Coley 等人, 2017 年) 使用分子指纹相似度对候选模板进行排序。GLN (Dai 等人, 2019 年) 和 LocalRetro (Chen 和 Jung, 2021 年) 分别使用图神经网络 (GNN) 来捕捉分子-模板和原子/键-模板之间的关系。尽管所有基于模板的方法都具有最先进的 top-k 准确性, 但它们都存在覆盖范围不完整的问题, 并且不能很好地扩展。

**无模板**方法则采用深度生成模型, 直接生成反应物分子。分子可以用 SMILES 序列来表示。现有研究 (Lin 等人, 2020 年; Chen 等人, 2019 年; Zheng 等人, 2020 年; Tetko 等人, 2020 年; Seo 等人, 2021 年; Kim 等人, 2021 年) 利用 Transformer (Vaswani 等人, 2017 年) 架构, 将问题重构为从产物到反应物的序列到序列转换。Graph2SMILES (Tu 和 Coley, 2021 年) 用图形编码器取代了原来的序列编码器, 以确保 SMILES 的排列不变性。这些方法几乎不依赖额外的化学知识进行推理。然而, 化学有效性可能是一个巨大的问题, 因为有效性往往不是训练目标的一部分。另一个因素来自序列生成过程中对图形结构的忽略。此外, 束搜索生成的结果往往存在多样性问题 (Vi-jayakumar 等人, 2018 年), 这也是逆合成的另一个实际问题。

**基于半模板**的方法结合了生成模型和额外化学知识的优势。在这项工作中, 我们将需要 RDKit (rdk) 提供额外帮助进行分子编辑的生成模型严格归类到这一方法组中。MEGAN (Sacha 等人, 2021 年) 将生成过程重构为一系列由 RDKit 完成的图形编辑。此外, 大多数现有研究 (Yan 等人, 2020 年; Shi 等人, 2020 年; Somnath 等人, 2020 年; Wang 等人, 2021 年) 通过两阶段程序来完成任务。尽管

GNN 和 Transformer 的结构不同, 但它们遵循相同的理念: 它们首先通过 RDKit 预测产物的再活性位点并进行分子编辑, 将产物转化为合成物, 然后通过离去基团选择 (Somnath 等人, 2020 年)、图形生成 (Shi 等人, 2020 年) 或 SMILES 生成 (Yan 等人, 2020 年; Wang 等人, 2021 年) 将合成物转化为反应物。虽然该框架更符合化学家解决问题的直觉, 但也带来了一些缺点。首先, 它需要两个单独的模型来完成每个子任务。RetroPrime (Wang 等人, 2021 年) 使用两个

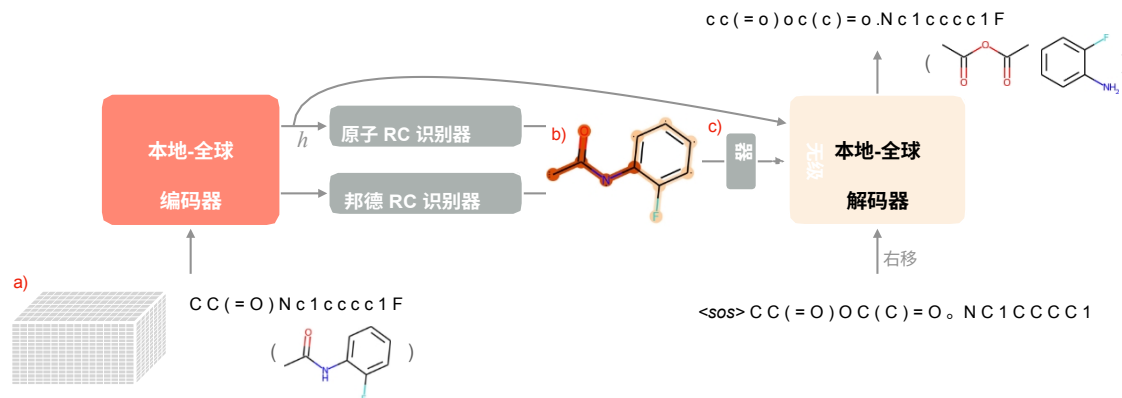


图 2：架构概览。该模型将分子 SMILES  $S$  和 a) 键特征矩阵  $A$  作为输入。除了编码器输出  $h$  之外，b) 预测的反应概率还被 c) 转换为  $S_{rc}$  的指标，并传递给解码器。

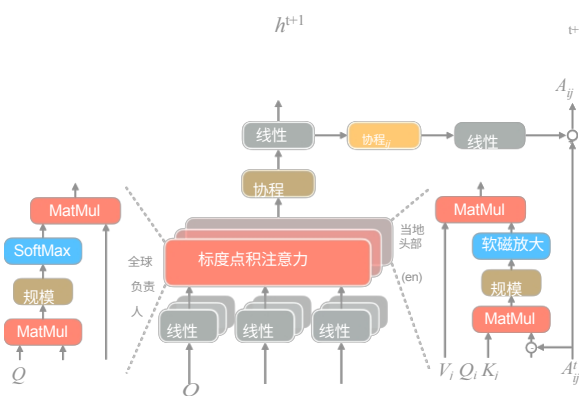


图 3：编码器中的局部-全局自注意力

变体，这使得计算复杂度增加了一倍。其次，两个学习阶段是独立的。这意味着反应位点预测背后的知识无法推动反应物的完成，从而失去了一些化学感觉。第三，反应位点预测中的任何细微错误都会直接误导结果。相比之下，我们的工作试图通过端到端的 Transformer 来克服这些缺点，同时保持其可解释性。

除了不同的架构设计外，自监督分子预训练在合成预测中也被证明是有效的。DMP-fusion (Zhu 等人, 2021 年) 通过 SMILES 和图的双重视图对分子进行预训练。Chemformer (Irwin 等人, 2021 年) 应用屏蔽 SMILES 建模来学习分子表征。

## 2.2. 图形变换器

将 Transformer 引入图领域已获得越来越多的关注。自我注意的全局感受野和图谱神经网络的局部信息传递

传统图神经网络 (Gilmer 等人, 2017 年) 与 Transformer 架构 (Dwivedi & Bresson, 2021 年; Chen 等人, 2021 年)。

## 3. 预备

设  $S = [s_1, s_2, \dots, s_n]$  为分子 SMILES 序列

有  $n$  个标记。设  $G_{mol} = (V_m, E_m)$  为分子图。它由  $|V_m|$  个原子和  $|E_m|$  个键组成。为了计算方便，我们进一步引入 SMILES 图  $G = (V_s, E_s)$ 。

本质上是互补和兼容的。人们已经尝试将图信息纳入自我注意计算 (Ying 等人, 2021 年; Łukasz Maziarka 等人, 2020 年; 2021 年)，并将图信息与自我注意计算结合起来 (Ying 等人, 2021 年; Łukasz Maziarka 等人, 2020 年; 2021 年)。

$V_s$  由所有 SMILES 标记组成，包括原子标记（如 "C"、"O"）和其他特殊标记（如 "="、"1"）：

$V_m \cup V_s = S$ 。在  $G_{smi}$  中，特殊标记被视为没有邻居的琐碎节点。它的边  $E_s$  代表原子标记之间的图连接，这与  $G_{mol}$  中的键连接  $E_m$  基本相同。一般来说， $G_{smi}$  与  $G_{mol}$  相比是一个更大但更稀疏的图。引入  $G_{smi}$  只是为了确保图中原子与 SMILES 中标记之间的对齐关系。

#### 4. 逆变器

我们提出的 Retroformer 是一种基于 Transformer 的新型模型，能够以端到端的方式执行可解释的逆合成预测。我们提出了一种特殊类型的局部注意力头，它可以支持局部重要反应区域与全局反应背景之间的高效信息交换。它的生成程序对精确的局部区域也很敏感。整体训练和推理可以端到端方式完成。它是一种完全无模板的方法，分子编辑不需要额外依赖 RDKit。整体架构包括一个编码器、一个解码器和两个反应中心标识符。我们还建议使用 SMILES 对齐和即时数据增强作为两种额外的训练策略。

#### 4.1. 具有边缘更新功能的本地-全局编码器

由于分子图可以在 SMILES 序列的基础上提供额外的信息，我们的编码器将  $s$  序列和  $G$  笑 (即邻接矩阵和键合功能  $t$ ure) 作为输入。附录 E.1 列出了我们考虑的债券特征。与在整个模块内计算图形自我注意力的现有图形转换器 (Ying 等人, 2021 年; Łukasz Maziarka 等人, 2020 年; 2021 年) 不同，我们的模型在头部层面对图形信息进行编码。我们指定了两种类型的注意力头：全局头和局部头。全局注意力头与虚构自我注意力头相同，其感受野是整个 SMILES 序列。而局部注意力头则考虑分子的拓扑结构。单个标记的感受野仅限于它的

这与 (Zhang 等人, 2021 年) 类似。此外，我们在关键向量和边缘特征之间执行元素乘法，以纳入将债券信息纳入计算。第  $i^{th}$  个令牌在第  $l$  层的局部头部自注意力的展开形式表述为：

$$x_i^{l+1} = \sum_{j \in N(i)} \sigma \left( \frac{q_i (A^l \odot k)_j}{d} \right) v_j \quad (1)$$

$$[q_i, k_j, v_j] = [h W^{lQ}, h^l W^{lK}, h^l W^{lV}]$$

其中， $A$  是债券特征矩阵， $W$ ,  $W^{lQ}$ ,  $W^{lV}$  是计算查询  $q$ 、键  $k$  和值  $v$  的投影矩阵， $\sigma$  是软最大运算。然后，来自全局和局部头部的计算结果沿着隐藏维度进行连接，并传递到线性层，线性层表示更新后的标记特征  $h^{l+1}$ 。同时，边缘更新模块是一个全连接层 (FFN)，它将接收和发送标记的更新特征的连接作为输入：

$$h^{l+1} = \text{Linear}([x^{l+1}_{global}, x]^{l+1}_{local}) \quad (2)$$

$$A^{l+1}_{ij} = A_{ij} + \text{FFN}([h^{l+1}_i; h^{l+1}_j]) \quad (3)$$

本地、全局注意力头和边缘更新模块的整合使该模型能够有效地改变本地区域和全局分子上下文之间的信息。与 vanilla Transformer (Vaswani 等人, 2017 年)

2021) 将这一概念简化为确切的反应位点。我们认为，这种简化可能会导致反应背景信息的丢失，如功能性反应的影响。

组。这些方法也不能进行逆合成，以端到端方式进行，因为它们依赖 RDKit 来转换

产品转化为合成子。相反，Retroformer 会预测每个原子和化学键的反应概率  $P_{rc}(\cdot)$  并将  $s$  的反应区域转换为解码器的注意力接收区域。简而言之，检测到的反应中心  $s_{rc}$  是  $s$  的子集。

图 2b 显示了预测反应概率的热图可视化。它由两个全连接层完成，分别名为 Atom RC Identifier 和 Bond RC Identifier：

$$P_{rc}(s_i) = \sigma \text{FFN}_{\text{atom}}(h)_i, s_i \in V_m \quad (4)$$

$$P_{rc}(e_{ij}) = \sigma \text{FFN}_{\text{bond}}(A_{ij}), e_{ij} \in E_m \quad (5)$$

我们将在第 5.3 节中说明，学习到的反应中心可以很容易地可视化并与化学启发式方法相匹配。然后，我们将原子和反应键转换为

通过以下两种策略之一，将概率转化为  $s_{rc}$  中代币的反应指标：

- 天真：如果一个标记存在于一条反应边中（即  $P_{rc}(e) > 0.5$ ），并且本身是反应性的，我们就天真地将该标记设为反应性标记。

(即  $P_{rc}(s) > 0.5$ )。请注意，特殊标记保证是非反应性的。这种策略在训练和推理阶段都会使用。

- 搜索：我们对分子图进行子图搜索。

图，并按其反应中心得分对子图进行排序： $\sum_{s_i \in S_{rc}} \log P_{rc}(s_i) + \sum_{s_i, s_j \in S_{rc}} \log P_{rc}(e)_{ij}$  只有  $P_{rc}(s) > \alpha_{atom}$  的原子和具有  $P_{rc}(e) > \alpha_{bond}$ ，以减少计算时间。详细算法见附录 E.4。

然后，前  $N$  个子图是被选为候选反应中心。然后，模型

一样，编码器层之间强制执行层归一化和残差连接。编码器的最终输出是更新后的标记表征  $h$  和键表征  $A$ 。

#### 4.2. 反应中心检测

反应中心代表了化学转化的原子和化学键群。然而，现有的基于半模板的方法（Yan 等人，2020 年；Somnath 等人，2020 年；Shi 等人，2020 年；Wang 等人，2020 年）并不能解决这一问题、

为每个反应中心生成  $k/n$  个反应物，其中  $k$  是预测的反应物总数。最终结果按反应中心得分和生成得分之和排序。该策略仅在推理阶段使用。

#### 4.3. 本地-全球解码器

解码器将上一步的生成结果、编码器输出  $h$  和反应中心  $s_{rc}$  作为输入。与编码器类似，我们也在其交叉注意模块中引入了两个不同的头。全局头与香草头相同。相反，局部头部只对检测到的反应中心  $s_{rc}$  可见。它计算的是稀疏交叉注意力，而不是



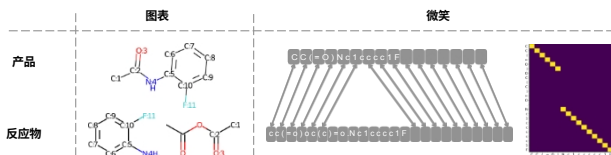


图 4: SMILES 和图形表示法中生成物和反应物之间的标记和原子对齐情况。最右边的图是地面实况对齐矩阵。

全面交叉关注。

$$y_i^{l+1} \text{本地} = \sum_{s_j \in \text{Src}} \frac{q k_{ij}^T}{\sigma(\frac{\sqrt{d}}{6})} v_j$$

$$[q, k, v] = [g W^{lQ}, h W^{lK}, h W^{lV}]$$

$\begin{matrix} & i & j & j \\ \circ & & & \end{matrix}$ 
 $\begin{matrix} & i & j & j \\ & & & \end{matrix}$

与编码器一样，从全局和局部磁头计算出的表征也会沿着隐藏维度串联起来，并传递到线性层，该层表示

表示  $g^{l+1}$ 。

$$g^{l+1} = \text{Linear}([y^{l+1}_{\text{全球}}; y^{l+1}_{\text{本地}}]) \quad (7)$$

它实质上是将解码器转换成一个有条件的生成模块，类似于以转换后的同义词为条件的反应物生成模块（基于半模板的方法）。不过，由于  $s_{rc}$  只提示反应的重要区域，因此条件比转换后的同义词的严格条件更为宽松。更重要的是，由于 Retroformer 可以进行端到端训练，生成反馈可以反向传播到反应中心学习。

#### 4.4. SMILES 对齐

SMILES 对齐是 Retro-former 的附加学习任务。与机器翻译类似，源分子和目标分子的 SMILES 序列通常是部分对齐的。在反应过程中，大部分分子保持不变。图 4 显示了图和 SMILES 表示法中的这种对齐关系。图之间的节点配准（即原子映射）可以很容易地转换为 SMILES 之间的标记配准。附录 E.3 详细介绍了原子映射的子串匹配算法。

受 (Deshpande & Narasimhan, 2020) 中引导注意力有

从理论上讲，这种引导式关注可以促使模型更有效地理解化学反应。

#### 4.5. 数据扩充

我们沿用 (Seo 等人, 2021 年; Tetko 等人, 2020 年) 在 SMILES 生成模型中使用的相同数据增强技巧，即生成物的 SMILES 排列和反应物的顺序排列。不过，我们并没有扩展现成的训练数据集，而是选择即时进行扩展。每次迭代时，产品 SMILES 和反应物排序排列的概率为 50%。这种动态排列允许

该模型更加关注标准 SMILES，并使用经过处理的 SMILES 进行正则化。消融方向附录 B 讨论了不同的扩增方法。

#### 4.6. 损失

训练模式可视为端到端的多任务学习。整体损失由四个部分组成：

$L = L_{LM} + L_{RC}^{\text{纽带}} + L_{RC}^{\text{原子}} + L_{AG}$ ，其中  $L_{LM}$  是语言建模目标， $L_{RC}^{\text{纽带}}$  是反应概率损失， $L_{AG}$  是 SMILES 对齐损失。

效性的启发，我们在地面实况对齐和解码器全局交叉注意力头的注意力权重之间引入了注意力引导损失。我们将每个解码器步骤计算出的交叉注意力视为概率分布，并施加标签平滑损失 (Pereyra 等人, 2017 年)。这是一种采用标签平滑技术的软交叉熵损失，在分类性能方面效果显著。低

## 5. 实验

**数据** 我们使用传统的逆合成基准数据集 USPTO-50K (Schneider 等人, 2016 年) 来评估我们的方法。该数据集包含 50016 个原子映射反应, 分为 10 个反应类别。我们使用了与 (Coley 等人, 2017 年) 相同的数据分割。我们按照 (Somnath et al.) 然后, 我们使用 RDChiral (Coley 等人, 2019 年) 提取基本真实反应中心, 并使用附录 E.3 中的算法提取基本真实 SMILES 标记对齐。

**评估** 我们采用传统的全反应物  $top-k$  精确度来评估逆合成的性能。我们还评估了生成路线的  $top-k$  有效性。在分子有效性方面, 如果 RDKit (rdk) 能成功识别 SMILES 分子, 我们就将该分子视为有效。有效性的计算公式为

$Valid(k) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \sum_{i=1}^k \mathbb{1}(\text{SMILES 有效})$ 。我们进一步

$$N \times k \quad 1 \quad 1$$

我们用往返精度 (Schwaller 等人, 2020 年) 来评估我们的方法, 这是反应有效性的近似度量。

它衡量的是能够回到原始产物的预设反应物的百分比。我们采用预训练的分子转换器 (Schwaller 等人, 2019 年) 作为甲骨文反应预测模型, 因为它具有最先进的性能。我们的前  $k$  次往返准确率计算方法与 RetroPrime (Wang 等, 2021 年) 和 LocalRetro (Chen & Jung, 2021 年) 采用的定义略有不同:  $RoundTrip(k) =$

$\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \sum_{i=1}^k \mathbb{1}(\text{到达地面实况产品})$ 。

$$N \times k \quad 1 \quad 1$$

表 1: USPTO-50K 上逆合成预测的最高精确度。\* 表示使用 SMILES 增强的模型。为便于比较, 对 Aug.最佳性能以**粗体显示**。

模型	Top-k 准确率 (%)							
	已知				反应类别			
	1	3	5	10	1	3	5	10
<b>基于模板</b>								
GLN (Dai et al., 2019)	<b>64.2</b>	79.1	85.2	90.0	52.5	69.0	75.6	83.7
LocalRetro (Chen & Jung, 2021)	63.9	<b>86.8</b>	<b>92.4</b>	<b>96.3</b>	<b>53.4</b>	<b>77.5</b>	<b>85.9</b>	<b>92.4</b>
<b>无模板</b>								
变压器	57.1	71.5	75.0	77.7	42.4	58.6	63.8	67.7
SCROP (Zheng 等人, 2020 年)	59.0	74.8	78.1	81.1	43.7	60.0	65.2	68.7
捆绑式变压器 (Kim 等人, 2021 年)	-	-	-	-	47.1	67.1	73.1	76.3
8 月 变压器* (Tetko 等人, 2020 年)	-	-	-	-	48.3	-	73.4	77.4
GTA* (Seo 等人, 2021 年)	-	-	-	-	51.1	67.6	74.8	81.6
Graph2SMILES (Tu & Coley, 2021)	-	-	-	-	52.9	66.5	70.0	72.9
Retroformer <sub>base</sub> (我们的)	61.5	78.3	82.0	84.9	47.9	62.9	66.6	70.7
Retroformer <sub>aug</sub> * (我们的)	<b>64.0</b>	81.8	85.4	88.3	52.9	68.2	72.5	76.4
Retroformer <sub>aug</sub> +* (我们的)	<b>64.0</b>	<b>82.5</b>	<b>86.7</b>	<b>90.2</b>	<b>53.2</b>	<b>71.1</b>	<b>76.6</b>	<b>82.1</b>
<b>半模板式</b>								
RetroXpert* (Yan 等人, 2020 年)	62.1	75.8	78.5	80.9	50.4	61.1	62.3	63.4
G2G (Shi 等人, 2020 年)	61.0	81.3	86.0	88.7	48.9	67.6	72.5	75.5
GraphRetro (Somnath et al., 2020)	63.9	81.5	85.2	88.1	<b>53.7</b>	68.3	72.2	75.5
RetroPrime* (Wang 等人, 2021 年)	<b>64.8</b>	81.6	85.0	86.9	51.4	<b>70.8</b>	74.0	76.1
梅甘 (萨夏等人, 2021 年)	60.7	<b>82.0</b>	<b>87.5</b>	<b>91.6</b>	48.1	70.7	<b>78.4</b>	<b>86.1</b>

表 2: 在反应类别未知的情况下, USPTO-50K 上用于逆合成预测的 SMILES 有效性前 k 名。

模型	前 k 有效率 (%)			
	1	3	5	10
变压器	97.2	87.9	82.4	73.1
Graph2SMILES	<b>99.4</b>	90.9	84.9	74.9
RetroPrime	98.9	98.2	97.1	92.5
逆变器 <sub>aug</sub>	99.3	98.5	97.2	92.6
Retroformer + <sub>aug</sub>	99.2	<b>98.5</b>	<b>97.4</b>	<b>96.7</b>

**基线** 我们将 GLN (Dai 等, 2019) 和 LocalRetro (Chen & Jung, 2021) 作为**基于模板组**的两个强大基线模型。我们将 SCROP (Zheng 等人, 2020 年)、Tied Transformer (Kim 等人, 2021 年)、Augmented Transformer (Tetko 等人, 2020 年)、GTA (Seo 等

表 3: 在反应类别未知的情况下, USPTO-50K 上逆合成预判词的 Top-k 循环准确率。

模型	最高 K 级往返飞行速度 (%)			
	1	3	5	10
变压器	71.9	54.7	46.2	35.6
Graph2SMILES	76.7	56.0	46.4	34.9
RetroPrime	<b>79.6</b>	59.6	50.3	40.4
逆变器 <sub>aug</sub>	78.6	71.8	<b>67.1</b>	<b>57.6</b>

人, 2021 年) 和 Graph2SMILES (Tu & Coley, 2021 年) 作为**无模板组**的基准模型。我们还使用 OpenNMT (Klein 等人, 2017 年) 从头开始训练一个 vanilla retrosynthesis Transformer。我们将 RetroXpert (Yan 等人, 2020 年)、G2G (Shi 等人, 2020 年)、GraphRetro (Somnath 等人, 2020 年)、RetroPrime (Wang 等人, 2021 年) 和 MEGAN (Sacha 等人, 2021 年) 作为**基于**

半模板的强大基线。我们在性能比较中不包括预训练方法。我们对提出的模型进行了三种变体实验：

Retroformer<sub>base</sub> 代表没有数据的模型

Retroformer<sub>aug</sub> + 78.9 72.0 67.1 57.2

Retroformer<sub>aug</sub> 代表采用数据扩增和天真的反应中心检测策略的模型；Retroformer<sub>aug</sub> + 代表采用数据扩增和搜索策略的模型。

**实现细节** 我们的模型建立在 vanilla Trans- former (Vaswani 等人, 2017 年) 之上, 有 8 个编码器层和 8 个解码器层。模型使用 Adam 优化器 (Kingma & Ba, 2017 年) 进行训练, 固定学习率为  $1e-4$ , 辍学率为 0.3。嵌入维度设置为 256, 头部总数设置为 8。我们将全局头部和局部头部各占一半。Retroformer<sub>base</sub> 在 1 个 NVIDIA Tesla V100 GPU 上训练了 24 小时。我们的代码见 <https://github.com/yuewan2/Retroformer>。

表 4: 在反应类别未知的情况下, 不同成分对逆合成性能的影响。

设置	模块					最高精度 (%)			
	导读 <sub>last</sub>	导读 <sub>all</sub>	本地-全球 编码器	本地-全球 解码器	反应 中心搜索	1	3	5	10
(a)			✓	✓		45.5	60.7	65.4	69.9
(b)		✓	✓	✓		47.0	63.1	66.9	71.1
(c)	✓		✓	✓		47.9	62.9	66.6	70.7
(d)	✓			✓		44.1	60.1	64.7	70.2
(e)	✓		✓	✓		46.7	63.7	68.4	73.9
(f)	✓		✓	✓	✓	<b>48.4</b>	<b>66.8</b>	<b>73.2</b>	<b>78.8</b>

表 5: 局部-全局编码器、反应中心搜索和数据增强对反应中心检测性能的影响。消融 (c) 对应 Retroformer<sub>base</sub>。

设置最高精度 (%)					
	1		1	2	3
消融 (d)	55.4	+搜索	71.6	84.1	89.9
消融 (c)	63.0	+搜索	75.8	88.2	91.3
Retroformer <sub>aug</sub>	67.5	+search	79.3	90.0	92.9

### 5.1. 性能

**Top-k 准确率** 在已知反应类别的情况下, 我们的增强模型可以达到 64.0% 的 top-1 准确率和 88.3% 的 top-10 准确率。它达到了无模板方法的最先进水平, 与基于模板和半模板方法相比也具有竞争力。与 vanilla retrosynthesis Transformer 相比, top-1 和 top-10 的准确率分别提高了 6.9% 和 11.9%。在反应类未知的情况下, 我们的增强模型可以达到 52.9% 的 top-1 准确率和 76.4% 的 top-10 准确率。Top-1 的准确率达到 Graph2SMILES 的一流水平。此外, Retroformer<sub>base</sub> 在两种情况下都大大超过了 vanilla retrosynthesis Transformer。这证明了深度生成模型在进行端到端逆合成预测和反应空间探索方面的巨大潜力。

我们进一步证明了反应中心检测的优势。Retroformer<sub>aug</sub> + 利用所提出的 top-n 子图, 可以进一步提高性能, 在两种实验设置中都达到了无模板逆合成的最新准确度。我们在第 5.2 节、第 5.3 节和附

板块保证有效。正如我们之前提到的, SMILES 生成模型更有可能在有效性问题上遇到困难。如果不知道正确的反应中心之三, 模型可能会修改分子片段, 这些片段是录 E.4 中对搜索策略做了进一步的分析和解释。

**顶级 SMILES 的有效性** 我们将 vanilla retrosynthesis Transformer、Graph2SMILES 和 RetroPrime 作为强大的 SMILES 生成基线, 与我们的模型进行有效性比较。我们的评估不包括基于模板的方法, 因为分子 SMILES 是由模板生成的。

远离核心反应区，这在化学上是微不足道的。如表 2 所示，我们的两个模型变体都比其他变体具有更好的分子有效性。与 vanilla Transformer 相比，它将前 10 名的有效性提高了 23.6%。这表明，了解局部反应区域可以使模型避免错误通过非反应区域传播。

**Top-k 循环准确率** 为了衡量反应的有效性，我们将预训练的分子转换器（Schwaller 等人，2019 年）作为甲骨文反应预测模型，以衡量 Top-k 提出的同步路线中能够回到地面实况产品的百分比。表 3 显示了往返准确率的性能比较。这表明，我们的方法比现有方法有很大改进。我们的模型比 vanilla Transformer 高出 22.0% 的 top-10 往返准确率，比 RetroPrime 也高出 12.2%。这表明，我们的模型更有可能为下游使用提出有效和高效的合成路线。

## 5.2. 消融研究

我们进一步进行了消融研究，以评估每个组件对逆合成性能的影响。至于引导对齐损耗，我们尝试了两种设置：引导式<sub>all</sub>：在所有解码器层的第一个全局头执行对齐损耗；引导式<sub>last</sub>：在最后一个解码器层的第一个全局头执行对齐损耗。

表 4 显示，要使 Retroformer<sub>base</sub> 达到最佳逆合成效果，所有提议的组件都是必要的。从(a)到(b)和(a)到(c)的改进表明，该模型能更好地捕捉学习 SMILES 对齐过程中的反应知识。我们选择(c)而不是(b)作为最终的配准损失，因为其性能相当，而且训练任务较轻。从(d)到(c)的 2.9% top-1 提高表明了(d)和(c)模型的有效性。

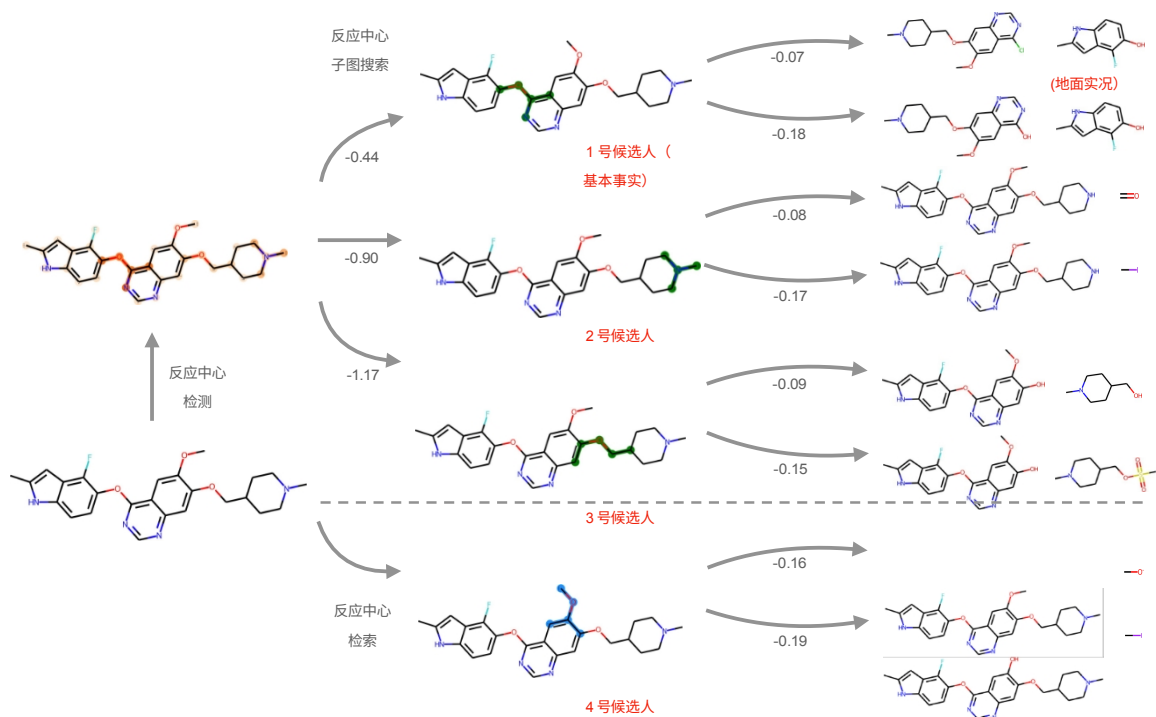


图 5：随机选择的分子的逆合成预测。

我们的局部-全局图变换器编码器。比较(c)和(e)，我们可以看到局部全局解码器比全局解码器的 top-1 精度更高，而后者在  $k > 1$  时的 top-k 精度更高。专注于特定的反应中心使得生成过程更加受限。 $k > 1$  时的性能下降表明结果多样性的丧失。不过，局部-全局解码器与反应中心搜索兼容，而全局解码器则不兼容。采用搜索策略后，该模型可以提高 top-k 的准确率，并将 top-10 的准确率提高了 4.9%，而  $k > 1$  时的准确率仅为 0.5%。

(e)至(f)。

除总体性能外，我们还评估了编码器结构、拟议搜索策略和数据增强技巧对反应中心检测最高精度的影响。如表 5 所示，比较

(d)和(c)中，局部-全局编码器结构大大提高了反应中心的检测精度，从 55.4% 提高到 63%。由于编码器现在知道了分子的图形结构，因此这种提高是意料之中的。当应用数据增强时，Retroformer<sub>aug</sub> 的准确率进一步提高了 4.5%。反应中心子图搜索在所有设置下都有持

续改进，这证明了它的优势。我们还可以执行前 N 个反应中心的排序，而不是采用天真的截止策略来依赖单一候选反应中心。

### 5.3. 定性分析

除了极具竞争力的基准性能外，Retroformer 还可通过外部化学指令进行完全解释和控制。

为了评估检测到的反应中心的可解释性和质量，我们从 USPTO-50K 的测试集中随机选择了一个产物分子，并使用搜索策略预测了反应物。我们还评估了明确指定反应中心并将其提供给解码器的设置。我们将这种情况称为反应中心检索。如图 5 所示，根据原始反应对数概率，搜索算法提出了三种不同的反应中心（绿色突出显示）。数字代表每个候选子图的反应得分。在本示例中，排名第一的候选者与数据中的基本真实反应中心相匹配。第三列显示的是根据反应中心和编码分子预测出的前 2 个经过验证的反应物。数字代表每个反应物的生成得分。这表明该模型能够理解反应中心的概念，并提出与之相匹配的化学转化。检索到的反应中心结果（以蓝色标出）也表明，生成过程完全可以通过外部指令（即特定反应中心的说明）来控制。有关所学标记排列的其他分析见附录 D。



## 6. 结论

我们提出的 Retroformer 是一种基于 Transformer 的新型架构，它在无模板逆合成方面达到了最先进的性能。利用所提出的局部注意力头并结合图信息，该模型能够识别局部反应区域，并根据检测到的反应中心生成反应物。意识到反应中心还有助于模型生成反应物，提高分子有效性、反应有效性和可解释性。我们计划使用 Retroformer 作为单步逆合成预测骨干，进一步研究多步无模板逆合成规划问题。

## 参考资料

Rdkit: 开源化学信息学。URL <http://www.rdkit.org>.

Blakemore, D. C., Castro, L., Churcher, I., Rees, D. C., Thomas, A. W., Wilson, D. M., and Wood, A. Organic synthesis provides opportunities to transform drug discovery. Doi: 10.1038/s41557-018-0021-z。URL <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0021-z>。

Chen, B., Shen, T., Jaakkola, T. S., and Barzilay, R. Learning to make generalizable and diverse predictions for retrosynthesis, 2019.

Chen, J., Zheng, S., Song, Y., Rao, J., and Yang, Y. Learning attributed graph representation with communicative message passing transformer. In Zhou, Z.-H. (ed.), *Proceedings of the Thirtieth International Joint Conference on Artificial Intelligence, IJCAI-21*, pp. International Joint Conferences on Artificial Intelligence Organization, 8 2021. 主赛道。

Chen, S. and Jung, Y. 利用局部反应性和全局注意力进行深度逆合成反应预测。doi: [doi:10.1021/jacsau.1c00246](https://doi.org/10.1021/jacsau.1c00246). URL <https://doi.org/10.1021/jacsau.1c00246>.

Coley, C. W., Rogers, L., Green, W. H., and Jensen, K. F. Computer-assisted retrosynthesis based on molecular similarity. *ACS Central Science*, 3(12):1237-1245, nov 2017. doi: 10.1021/acscentsci.7b00355. URL <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00355>.

Coley, C. W., Green, W. H., and Jensen, K. F. Rdchiral: 用于在追溯模板提取和应用中处理立体化学的 rdkit

封装程序。Doi: 10.1021/acs.jcim.9b00286. URL <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00286>.

- Corey, E. and Cheng, X. *The Logic of Chemical Synthesis*. Wiley, 1989.
- Dai, H., Li, C., Coley, C., Dai, B., and Song, L. Retrosyn- thesis prediction with conditional graph logic network. *神经信息处理系统进展* , 第 8870-8880 页, 2019 年。
- Deshpande, A. and Narasimhan, K. Guiding at- tention for self-supervised learning with transform- ers. In *Findings of the Association for Computa- tional Linguistics : EMNLP 2020*》 , 第 4676-4686 页, 2020 年 11 月 上 线 。 doi: 10.18653/v1/2020.findings-emnlp.419. URL <https://aclanthology.org/2020.findings-emnlp.419>。
- Dwivedi, V. P. and Bresson, X. A generalization of trans- former networks to graphs. *AAAI 图上深度学习 研讨会: Methods and Applications*, 2021.
- Gilmer, J., Schoenholz, S. S., Riley, P. F., Vinyals, O., and Dahl, G. E. Neural message passing for quantum chem- istry. In *Proceedings of the 34th International Confer- ence on Machine Learning - Volume 70*, ICML'17, pp. JMLR.org, 2017.
- Heid, E., Liu, J., Aude, A., and Green, W. H. On the influ- ence of template size, canonicalization and exclusivity for retrosynthesis and reaction prediction applications. Doi: 10.33774/chemrxiv-2021-9s7gj.
- Irwin, R., Dimitriadis, S., He, J., and Bjerrum, E. J. Chem- former: 用于计算化学的预训练变换器。 *机 器学习: 科学与技术*》 , 2021 年。 URL <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/2632-2153/ac3ffb>.
- Kim, E., Lee, D., Kwon, Y., Park, M. S., and Choi, Y.-S. 使用具有潜在变量的并联双向变换器进行有效、可信和多样化的逆合成。 Doi: 10.1021/acs.jcim.0c01074. URL <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01074>. PMID: 33410697.
- Kingma, D. P. and Ba, J. Adam: A method for stochastic optimization, 2017.
- Klein, G., Kim, Y., Deng, Y., Senellart, J., and Rush, A. OpenNMT: Open-source toolkit for neural machine trans- lation. In *Proceedings of ACL 2017, System Demon- strations*, pp. 计算语言学协会。 URL <https://aclanthology.org/P17-4012>.
- Lin, K., Xu, Y., Pei, J., and Lai, L. Automatic retrosynthetic route planning using template-free models. *Chem*. doi: 10.1039/C9SC03666K. 网址 <http://dx.doi.org/10.1039/C9SC03666K>.

- Pereyra, G., Tucker, G., Chorowski, J., Kaiser, L., and Hinton, G. E. Regularizing neural networks by penalizing confident output distributions. In *5th International Conference on Learning Representations, ICLR 2017, Toulon, France, April 24-26, 2017, Workshop Track Proceedings*. OpenReview.net, 2017. URL <https://openreview.net/forum?id=HyhbYrGYe>. (ICML) 论文集, 第 8818-8827 页, 2020 年。
- Sacha, M., Błaż, M., Byrski, P., Dabrowski-Tuman, P., Chromin, M., Loska, R., Włodarczyk-Pruszyński, P., and Jastrzebski, S. Molecule edit graph attention network: 将化学反应建模为图编辑序列。 *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(7):3273-3284, 2021. doi: 10.1021/acs.jcim.1c00537. URL <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00537>. PMID: 34251814.
- Schneider, N., Stiefl, N., and Landrum, G. A. What's what: The (nearly) definitive guide to reaction role assignment. DOI: 10.1021/ACS.jcim.6b00564. URL <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00564>. PMID: 28024398.
- Schwaller, P., Laino, T., Gaudin, T., Bolgar, P., Hunter, C. 分子转换器: 不确定性校准化学反应预处理模型。 doi: 10.1021/acscentsci.9b00576. URL <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00576>. PMID: 31572784.
- Schwaller, P., Petraglia, R., Zullo, V., Nair, V. H., Haeuselmann, R. A., Pisoni, R., Bekas, C., Iuliano, A., and Laino, T. Predicting retrosynthetic pathways using transformer-based models and a hyper-graph exploration strategy. *Chem*. 1039/C9SC05704H. URL <http://dx.doi.org/10.1039/C9SC05704H>.
- Schwaller, P., Hoover, B., Reymond, J.-L., Strobelt, H., and Laino, T. Extraction of organic chemistry grammar from unsupervised learning of chemical reactions. *科学进展*, 7 (15) : eabe4166, 2021.
- Seo, S.-W., Song, Y. Y., Yang, J. Y., Bae, S., Lee, H., Shin, J., Hwang, S. J., and Yang, E. Gta: Graph truncated attention for retrosynthesis. *AAAI 人工智能会议论文集*, 35(1):531- 539, 2021 年 5 月。 URL <https://ojs.aaai.org/index.php/AAAI/article/view/16131>.
- Shi, C., Xu, M., Guo, H., Zhang, M., and Tang, J. 用于逆合成预测的图到图框架。 *第 37 届国际机器学习大会*

- Somnath, V. R., Bunne, C., Coley, C. W., Krause, A., and Barzilay, R. Learning graph models for template-free retrosynthesis, 2020.
- Tetko, I. V., Karpov, P., Van Deursen, R., and Godin, G. 用于直接和单步逆合成的最新增强 NLP 变换器模式。 doi: 10.1038/s41467-020-19266-y.URL <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19266-y>.
- Tu, Z. and Coley, C. W. Permutation invariant graph-to-sequence model for template-free retrosynthesis and re- action prediction, 2021.
- Vaswani, A., Shazeer, N., Parmar, N., Uszkoreit, J., Jones, L., Gomez, A. N., Kaiser, L. u., and Polosukhin, I. 关注就是一切 在 Guyon, I., Luxburg, U. V., Bengio, S., Wallach, H., Fergus, R., Vishwanathan, S., and Garnett, R. (eds.), *Advances in Neural Information Processing Systems, volume 30*.Curran Associates, Inc., 2017.URL <https://proceedings.neurips.cc/paper/2017/file/3f5ee243547dee91fbd053c1c4a845aa-Paper.pdf>.
- Vijayakumar, A. K., Cogswell, M., Selvaraju, R. R., Sun, Q., Lee, S., Crandall, D., and Batra, D. Diverse beam search : Diverse beam search: Decoding diverse solutions from neural sequence models, 2018.
- Wan, Y., Li, X., Wang, X., Yao, X., Liao, B., Hsieh, C.-Y., and Zhang, S. Neuraltpl: a deep learning approach for efficient reaction space exploration.DOI: 10.26434/chemrxiv-2021-xvcwb.
- Wang, X., Li, Y., Qiu, J., Chen, G., Liu, H., Liao, B., Hsieh, C.-Y., and Yao, X. Retroprime: 用于单步逆合成预测的基于二维、可信和转换器的方法。《化学工程学报》, 420:129845, 2021. ISSN 1385-8947. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129845>.URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1385894721014303>.
- Yan, C., Ding, Q., Zhao, P., Zheng, S., YANG, J., Yu, Y., and Huang, J. Retroxpert: Decompose retrosynthesis prediction like a chemist.In *Advances in Neural Information Processing Systems (NeurIPS) 33*, pp.Curran Associates, Inc., 2020 年.
- Ying, C., Cai, T., Luo, S., Zheng, S., Ke, G., He, D., Shen, Y., and Liu, T.-Y.变换器在图形表示方面真的表现糟糕吗?
- Zhang, X.-C., Wu, C.-K., Yang, Z.-J., Wu, Z.-X., Yi, J.-C., Hsieh, C.-Y., Hou, T.-J., and Cao, D.-S. MG-BERT: 利用无监督原子表示法

分子特性预测学习。《生物信息学简报》，22 (6) ，  
2021 年 5 月 。 ISSN 1477-4054. DOI:  
10.1093/bib/bab152 。 URL  
<https://doi.org/10.1093/bib/bbab152>.

Zheng, S., Rao, J., Zhang, Z., Xu, J., and Yang, Y.  
Predicting retrosynthetic reactions using self-corrected  
transformer neural networks. DOI:  
10.1021/ACS.JCIM.9b00949. URL  
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00949>. PMID: 31825611.

Zhu, J., Xia, Y., Qin, T., Zhou, W., Li, H., and Liu, T.-Y.  
双视角分子预训练, 2021.

Łukasz Maziarka, Danel, T., Mucha, S., Rataj, K., Tabor, J.,  
and Jastrzebski, S. Molecule attention transformer, 2020.

Łukasz Maziarka, Majchrowski, D., Danel, T., Gain'ski,  
P., Tabor, J., Podolak, I., Morkisz, P., and Jastrzebski,  
S. Relative molecule self-attention transformer, 2021.

## A. 附录：有效性和往返精度

表 6 显示了所有 Retroformer 变体在 Top-k SMILES 有效性和往返准确性方面的详细比较。这有助于了解搜索策略和数据增强本身对有效性能的影响。

表 6: 在反应类别未知的情况下，用于逆合成预测的 Top-k SMILES 有效性和往返准确率。

模型	Top-k 有效性				往返最高 K 值			
	1	3	5	10	1	3	5	10
逆变器 <sub>base</sub>	98.4	97.0	95.4	90.5	76.4	69.4	64.2	53.6
Retroformer + <sub>base</sub>	98.5	97.4	96.3	94.0	77.4	69.3	64.2	53.9
逆变器 <sub>aug</sub>	99.3	98.5	97.2	92.6	78.6	71.8	67.1	57.6
Retroformer + <sub>aug</sub>	99.2	98.5	97.4	96.7	78.9	72.0	67.1	57.2

## B. 附录：数据扩充

虽然 SMILES 增强已成为一种常见的技巧，可以改进基于 SMILES 的分子深度学习模型，但实施方法却各不相同。在这里，我们用我们的增强方法、2P2R<sub>s</sub> (Seo 等人, 2021 年) 和 x5M (Tetko 等人, 2020 年) 进行了一项消融研究。2P2R<sub>s</sub> 表示在数据集中为每个原始 SMILES 增加一个额外的置换 SMILES (即改变生成物的起始原子并调整反应物排序)。倒置格式本质上是正向反应 SMILES，在其字符串开头添加了一个特殊标记，用于逆合成训练。在我们的工作中，我们在每次训练迭代时应用随机排列，而不是提前扩展数据集，因为我们希望标准格式和排列格式的权重相同，同时仍允许模型看到各种排列。这也避免了提前存储更大的数据集。

表 7 显示了应用于 Retroformer 的不同增强方法的性能比较。与未增强设置相比，所有方法的性能都有明显提高。2P2R<sub>s</sub> 的效果略低于 x5M 和我们的方法，原因是其增强量较小。我们的方法比 x5M 稍逊一筹，尽管随机排列的增强量要大得多。这意味着通过粗暴增加置换量带来的边际改进在减少，这与 (Tetko 等人, 2020 年) 的研究结果一致。这也表明了前向反应数据扩增的有效性。

表 7: 在反应类别未知的情况下，不同数据增强方法的性能比较。

设置	1	Top-k 精确度	10
无	47.9	62.9	66.6
2P2R <sub>s</sub>	51.9	67.7	72.3
x5M	52.8	68.7	72.9
我们的	52.9	68.2	72.5

## C. 附录：模型复杂性

我们将 Retroformer 的模型复杂度 (即参数总数和推理时间) 与其他基于变换器的逆合成基线 (vanilla Transformer、GTA (Seo 等人, 2021 年) 和 RetroPrime (Wang 等人, 2021 年)) 进行比较。请注意，Augmented Transformer (Tetko 等人, 2020 年) 和 Tied Transformer (Kim 等人, 2021 年) 的复杂度应该与

### **Retroformer：突破可解释端到端逆合成变换器的极限**

---

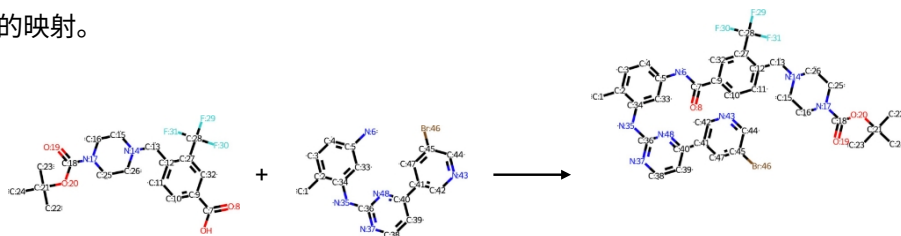
vanilla Transformer 大致相同，因为它们只是训练策略不同。表 8 显示了在英伟达 T4 GPU 上测量的复杂度比较，批量大小等于 8。第二列是基于我们实现的 vanilla Transformer。与 OpenNMT 的 vanilla Transformer (Klein 等人, 2017 年) 相比，它在推理时间上的差异主要是由数据加载和波束搜索的实现差异造成的。这意味着可以通过高效的解码算法设计进一步加快 Retroformer 的速度。

表 8：模型复杂性比较。\* 表示模型由 OpenNMT 建立。 香草

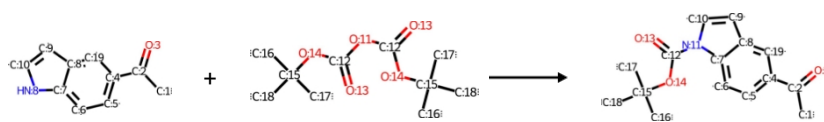
#params	23.2M	23.2M	17.4M	75.4M	30.3M
秒/摩尔	0.17	0.47	0.59	2.18	0.48
		GTA*	RetroPrime*		我们的

## D. 附录：定性分析、原子映射

由于我们的模型是通过学习源 SMILES 和目标 SMILES 之间的标记排列来训练的，因此预测的注意力可以很容易地转换为原子映射。与 RXNMapper (Schwaller 等人, 2021 年) 使用额外的邻居注意力乘数从注意力权重计算原子映射不同，我们直接使用注意力权重进行分配，而忽略了分子图形结构。需要注意的是，这并不能保证从生成物原子到反应物原子的一对一映射或映射元素的等价性。图 6(a) 显示了推断原子映射的成功案例。图 6(b) 显示了一个典型的失败案例。该赋值错误地将 [O:11] 与 [N:11] 对齐。这个错误是可以解释的，因为反应物中的 [HN:8] 和 [O:11] 正是发生化学变化的位置。此外，由于第二种反应物具有对称性，这种天真的原子映射也无法实现一对一的映射。



(a) 成功案例



(b) 失败案例

图 6：原子映射示例。

## E. 附录：实施细节

### E.1. 附录：债券特征

表 9 显示了拟议的逆变换器，更具体地说是本地-全局编码器中考虑的债券特征。

表 9：债券特征。

债券功能	可能的值	尺寸
债券类型	单人、芳香、双人、三人	4
芳香族	真，假	1
共轭	真，假	1
环的一部分	真，假	1



## E.2. 附录：SMILES 图表构建

为确保 SMILES 标记与图中原子的对齐，我们通过算法 1 将原始分子图  $G_{mol}$  扩展为 SMILES 图  $G_{smi}$ 。  
`readSmiles()`、`getAtoms()`、`getNeighbors()`和 `writeSmiles()` 是 RDKit ([rdk](#)) 支持的函数。标记过程是为了告知 SMILES 之间的连接关系。

标记。重写已标记的 SMILES 而不进行规范化是为了确保 SMILES 语法在标记后不会发生变化。

---

### 算法 1 SMILES 图形构建

---

**输入：**典型 SMILES  $S$  分子 初始化  $V$

为  $S$  的标记列表，初始化  $E$  为空集

。

将  $A$  初始化为空列表。

$M = readSmiles(S)$

**for**  $a_i \in getAtoms(M)$  **do**

为  $a_i$  的 SMILES 符号分配标签 #1。

**for**  $a_j \in getNeighbors(M, a_i)$  **do**

为  $a_j$  的 SMILES 符号分配 #2 标签。

**结束**

获取标记的 SMILES  $S' = writeSmiles(M, canonical=False)$

通过标记  $S'$  检索标记连接  $e_{(\#1, \#2)}$  并将其添加到  $E$  中。检索  $e_{(\#1, \#2)}$  的债券

特征并将其添加到  $A$  中。

**结束**

**输出：**  $V, E, A$

---

### E.3. 附录：SMILES 标记对齐计算

产品 SMILES 和反应物 SMILES 之间的基本真实标记对齐按算法 2 计算。该算法将原子映射的产品和反应物作为输入。该计算同时适用于规范 SMILES 和置换 SMILES。

---

### 算法 2 SMILES 标记对齐计算

---

**输入：**原子映射生成物 SMILES  $S_p$  和原子映射反应物 SMILES  $S_r$ 。初始化标

记映射字典  $r2s$ 。

**for**  $s \in S_r$  **do**

**如果**  $s_{r_i}$  未被访问，并且  $s_r$  是原子标记，**那么**

在  $S_p$  中找到与  $s$  原子映射编号相同的标记  $s_{p_j} : am(s_{p_j}) == am(s_{r_i})$ 。

**while**  $s_{r_i} == s_{p_j}$  或  $am(s_{p_j}) == am(s_{r_i})$

**do** 在  $r2s$  中添加对齐关系  $i : j$ 。递

增  $i$  和  $j$ 。

**end while**

**end if**

**结束**

**对**  $i : j \in r2s$  **do**

递减  $i$  和  $j$ 。

**while**  $s_{r_i} == s_{p_j}$  and  $s_{r_i}$  is not an atom symbol

**do** Add alignment relationship  $i : j$  into  $r2s$ 。

递减  $i$  和  $j$ 。

**end while**

**end for** **输出**

---

:  $r2s$ 。

#### E.4. 附录：反应中心子图搜索

算法 3 显示了详细的反应中心子图搜索算法，图 7 则显示了该算法的可视化过程。一般来说，该算法通过递归剪枝在分子图中搜索候选子图（即反应中心）。它采用一组超参数，以避免在整个子图空间进行搜索。

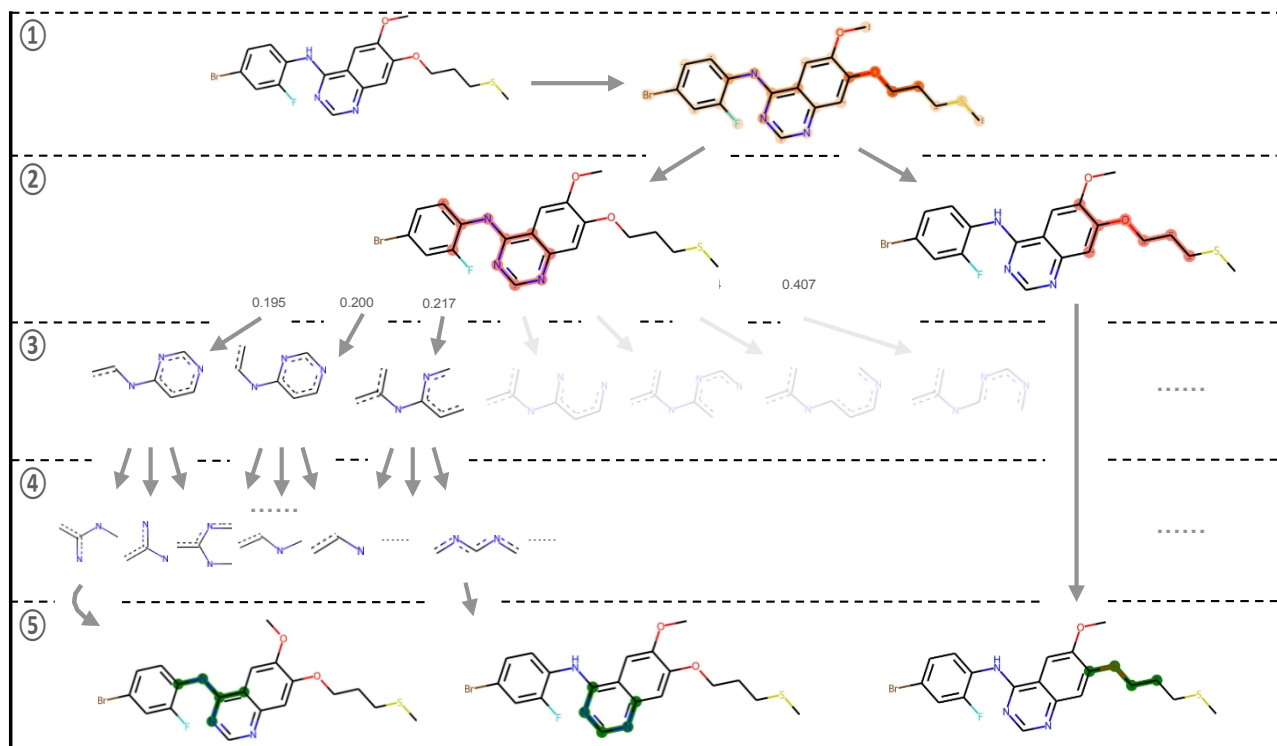


图 7: 反应中心子图搜索算法的可视化: (1) 预测原始原子和化学键的反应概率 (即反应中心检测); (2) 根据反应概率检索连接成分; (3) 以  $\text{maxBranch} = 3$  进行迭代剪枝。数字代表剪枝后原子的反应概率; (4) 检索所有候选子图 (即反应中心) 并进行排序; (5) 从所有子图中选择前  $N$  个不同的候选子图。

反应中心子图搜索分多个阶段进行: 首先, 该算法删除  $P_{rc}(s_i) < \alpha_{atom}$  的所有节点和  $P_{rc}(e_{ij}) < \alpha_{bond}$  的所有边, 并从编辑后的图中检索出所有连接组件  $C$ 。其次, 对于每个连接组件  $c = (V_c, E_c)$ , 算法通过递归剪枝检索其所有子图和相应的反应分数。递归剪枝将  $\text{maxRootSize}$ 、 $\text{minLeafSize}$  和  $\text{maxBranch}$  作为三个参数来控制其搜索空间。如果节点  $V_c$  的数量大于  $\text{maxRootSize}$ , 那么算法会直接删除  $V_c$   $\text{maxRootSize}$  中反应性得分最低的节点数量。 $\text{maxBranch}$  是递归剪枝的最大分支因子。算法首先根据原子反应概率对剪枝候选图进行排序, 然后只保留最大分支数最多的候选图进行剪枝。当  $V_c = \text{minLeafSize}$  时, 递归停止。从根连接组件  $c$  中检索出所有子图后, 我们会根据它们的反应得分对其进行排序。在对子图进行整体排序之前, 我们会删除所有与 top-1 子图共享至少两个共同节点子图 (不包括 top-1 子图), 以确保候选子图的多样性。最后, 我们从所有根连接组件  $C$  中收集剩余的子图, 并根据其反应得分检索出前  $N$  个反应中心候选者。

在实验中, 我们设定  $n = 3$ 。请注意, 这只能保证候选反应中心的最大数量。我们将温度  $T = 10$  设置为平缓反应概率  $P_{rc}(s)$  和  $P_{rc}(e)$ 。至于  $\alpha_{atom}$  和  $\alpha_{bond}$ , 我们没有设置固定值, 而是将这两个参数分别动态设置为  $P_{rc}(s)$  和  $P_{rc}(e)$  的  $k^{th}$  和  $k^{th}$  百分位数。基于

为获得最佳验证效果, 我们将反应类未知设置为  $k_s = 40$ ,  $k_e = 40$ , 将反应类已知设置为  $k_s = 40$ ,  $k_e = 55$ ;  $\theta$  是控制最小树叶大小的参数。为简单起见, 我们设置  $\theta = 0.5$ , 最大根大小 = 25, 最大分支 = 5。

候选子图  $G = (V, E)$  的精确反应得分计算如下:

### 算法 3 反应中心子图搜索

**输入：**  $P_{rc}(s), P_{rc}(e), G_{smi}, \alpha_{atom}, \alpha_{bond}, \theta$ 。从

$G_{smi}$  中移除  $P_{rc}(s_i) < \alpha_{atom}$  的所有节点。从  $G_{smi}$

中移除  $P_{rc}(e_{ij}) < \alpha_{bond}$  的所有边。

从编辑过的 SMILES 图形中读取所有相连的组件  $C$ 。

**对于**  $c = (V_c, E_c) \in C$

**do** 设置  $maxRootSize$

$= 25$ 。设置

$maxBranch = 5$ 。

设  $minLeafSize = \sum_{s \in c} 1(P_{rc}(s_i) > \theta)$ ，其中  $s_i \in c$ 。

**如果**  $V_c > maxRootSize$ ，**那么**

删除  $V_c$  中  $maxRootSize$  节点中  $P$  最小的  $P_{rc}(s)_i$

**如果结束**

通过使用  $maxBranch$  和  $minLeafSize$  进行递归剪枝，检索  $c$  的所有子图（带分数）。删除所有与 top-1 子图共享两个以上共同节点子图。

**结束**

**输出：** 带有反应得分的子图。

$$\frac{1 + \phi(V | \mu, \sigma^2)}{\sum_{s_i \in V} M} \log P_{rc}(s_i) + \sum_{e_{ij} \in E} \log P_{rc}(e) \quad (8)$$

其中， $M = |V| + |E|$  是归一化系数， $j(\cdot)$  是反应中心大小正态分布的密度函数。我们将  $\mu = 5.55$  和  $\sigma = 1.2$  设置为训练数据集的计算结果。这是一个启发式系数，来自于反应中心的大小与分子大小关系不大，而是呈正态分布的观察结果（图 8）。

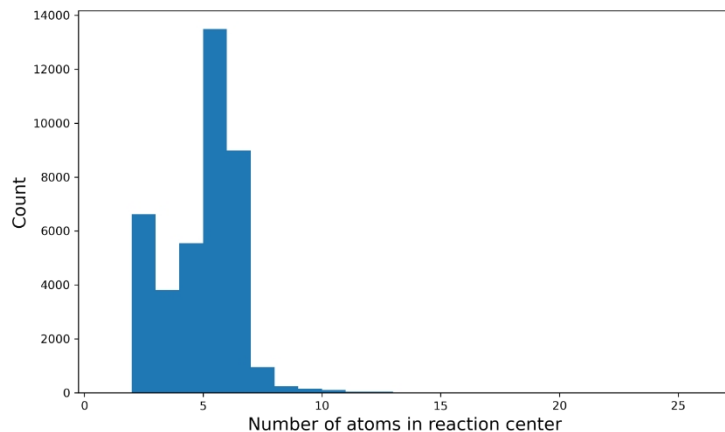


图 8：USPTO-50K 训练集中反应中心大小的直方图。