

通过预培训学习逆合成的化学规则

Yinjie Jiang,¹ Ying Wei,² * Fei Wu,^{1,3*} Zhengxing Huang,¹ Kun Kuang,¹ Zhihua Wang³

¹ 浙江大学

² 香港城市大学

³ 浙江大学上海高等研究院

{jiangyinjie, wufei, zhengxinghuang, kunkuang, zhihua.wang}@zju.edu.cn, yingwei@cityu.edu.hk、

摘要

人工智能辅助下的逆合成在药物发现和材料科学领域发挥着至关重要的作用，是一个非常活跃和蓬勃发展的研究领域。基于模板法、无模板法和半模板法这三类解决方案构成了这一问题的主流解决方案。在本文中，我们将重点讨论无模板方法，众所周知，这种方法较少受到模板通用化问题和原子映射难题的困扰。在无模板方法的几个遗留问题中，不符合化学规则的问题比较突出。为了解决这个问题，我们寻求一种预训练解决方案，使预训练模型具有化学规则编码。具体来说，我们通过分子重构预训练任务来执行原子守恒规则，通过反应类型引导对比预训练任务来执行决定反应中心的反应规则。在我们的实证评估中，所提出的预训练解决方案大大提高了三个下游数据集的单步逆合成精确度。

板和半模板的方法在很大程度上依赖于模板或原子-原子-映射（Atom-Atom-Mappings），这也是化学领域尚未解决的难题。同时，性能

*通讯作者。

版权 © 2023 年，人工智能促进协会 (www.aaai.org)。保留所有权利。

引言

逆合成 (*Retrosynthesis*) 最早由 Corey 和 Wipke (1969 年) 提出，是设计目标产物合成路线的任务，在化学和制药领域发挥着重要作用。随着化学反应的日益增多，即使是经验丰富的专业化学家也要在逆合成上花费大量时间。自动化的逆合成设备是迫切需要的。因此，作为逆合成路线规划基础的单步逆合成预测成为机器学习与化学交叉领域的一个重要关头。

现有的逆合成预判读机器学习工作主要分为三类：基于模板的方法 (Segler 和 Waller 2017; Dai 等人 2019; Sun 等人 2021; Seidl 等人 2021)、基于半模板的方法 (Yan 等人 2020; Shi 等人 2020; Somnath 等人 2021; Seo 等人 2021) 和无模板方法 (Schwaller 等人 2020b; Zhu 等人 2021; Sun 等人 2021)。基于模

由于缺乏额外的化学信息，无模板方法的预测结果勉强令人满意。在仔细研究了以往模型的结果后，我们指出了逆合成预测，特别是无模板方法面临的三个挑战（见图 1）：1) 生成的分子无效。2) 生成的反应物违反*原子守恒定律*。3) 生成的反应物不反应或不生成目标产物。

为了应对这三个挑战，我们提出了单步逆合成预训练模型（PMSR），并在其中设计了三个预训练任务。除了自动回归外，我们还针对前两个挑战提出了一个分子恢复任务，该任务具有区域掩码。被掩蔽的元素会被周围其他可见元素复原，这有助于模型生成有效的分子。这些被掩蔽的元素也有望由给定的产物预测出来，从而促使模型遵循原子守恒定律。此外，人们普遍认为，反应类型作为先验知识可以大大提高回溯分析的性能。因此，我们提出了 PMSR 中的监督对比任务，以迫使模型更加关注反应中心。我们的主要贡献可总结如下。

- 我们总结了单步回溯预测所面临的三个挑战，并针对这些挑战提出了三个解决方案，即屏蔽元素恢复、屏蔽碎片恢复和反应分类。
- 我们设计了三个专为逆合成定制的预训练任务，包括自动回归、分子复原和对比逆合成分类。这三个预训练任务解决了三个难题，提高了逆合成的性能。我们还介绍了 PMSR 中的指针生成器架构和数据增强功能，这两项功能都能进一步提高逆合成的效率。
- 在 USPTO-50K（Schneider、Stiefl 和 Landrum，2016 年）、USPTO-FULL（Dai 等，2019 年）和 Pistachio（Mayfield、Lowe 和 Sayle，2017 年）上进行微调后，我们的模型远远超过了之前的方法。我们还在 USPTO-50K（Schneider、Stiefl 和 Landrum，2016 年）和 USPTO-MIT（Jin 等，2017 年）上进行了生成所有前体（包括再行为体和试剂）的实验。PMSR 也取得了令人满意的结果，这表明我们的预训练任务非常强大。

相关工作

单步逆合成预测

基于模板的方法 基于模板的逆合成预测旨在以不同方式优先选择不同的反应模板。RetroSim (Coley 等人, 2017 年) 通过比较分子相似性来选择模板。NeuralSym (Segler 和 Waller, 2017 年) 构建了一个分类任务来选择模板。GLN (Dai 等人, 2019 年) 利用所学的图嵌入最大化模板和反应物的条件联合概率。此外, DualTB (Sun 等人, 2021 年) 在 GLN 中引入了基于能量的模型。MHN (Seidl 等人, 2021 年) 使用现代 Hopfield 网络将不同的分子和模板联系起来, 从而提高了模板相关性预测的性能。LocalRetro (Chen 和 Jung, 2021 年) 试图只利用局部信息提取更多的基因模板。所有这些方法都存在模板泛化程度低以及模板数量庞大且不断增加的问题。

基于半模板的方法 基于半模板的方法借助于原子-原子-映射 (AAM) 确定的反应中心, 在这种方法中, 产品中的原子与相应反应物中的原子进行映射。RetroExpert (Yan 等人, 2020 年)、G2Gs (Shi 等人, 2020 年) 和 GraphRetro (Somnath 等人, 2021 年) 预测反应中心首先生成合成物, 然后完成合成物到反应物的转化。MEGAN (Sacha 等人, 2021 年) 通过图形到序列模型逐步修改产物, 生成反应物。GTA (Seo 等人, 2021 年) 则通过图-序模型生成反应物。

用 AAM 计算出的交叉注意 MSE 对变压器进行训练。

虽然上述所有方法都依赖于正确的

自动分析和评估的性质, 自动分析和评估仍然是一个悬而未决的问题。化学 (Jaworski 等人, 2019 年; Schwaller 等人, 2020a) 。

无模板方法 无模板方法训练序列到序列模型, 直接生成反应物的 SMILES 字符串。MT (Schwaller 等人, 2020b, 2019 年) 首先在逆合成预测中使用了 Transformer。SCROP (Zheng 等人, 2019 年) 设计了一个语法纠错器来提高生成字符串的正确性。Du- alTF (Sun 等人, 2021 年) 通过基于能量的模型制定逆合成, 并增加了前向预测的额外损失。我们的方法旨在通过在模型中引入更多化学信息, 克服引言中总结的无模板方法所面临的特殊挑战。

化学品预培训

变压器 (Vaswani 等人, 2017 年) 在 NLP 领域得到了广泛应用, 并取得了巨大成功。

预训练范例。化学分子的 SMILES 表示法为预先训练

而不是反应, 因此它们无法学习反应中的化学规则。

Rxnfp (Schwaller 等人, 2021 年) 试图用基于变压器的预训练编码器映射化学反应空间。T5Chem (Lu 和 Zhang, 2022 年) 是最相关的工作, 它直接调整了 T5 框架, 并在多个任务上进行了微调。MolR (Wang 等人, 2022 年) 为具有反应的分子预训练了一个 GNN 编码器。与上述工作不同的是, 我们的工作侧重于反应级任务, 包括以反应为训练数据的逆合成; 这是首个针对化学目标预训练任务的反应序列到序列模型。

单步逆合成

基于序列到序列的单步回溯预测

我们使用简化分子输入行输入系统 (SMILES) (Weininger, 1988 年), 它将三维分子式表示为一维字符串。因此, 一个化学反应可以用两个字符串来表示--前体字符串和产物字符串。

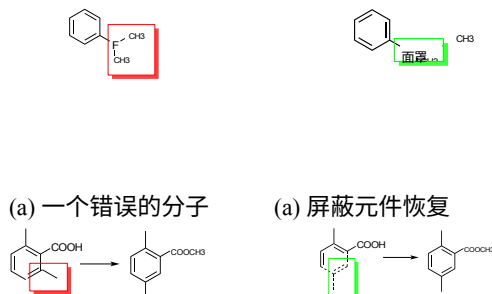
我们把 $(x, y) \in (X, Y)$ 表示为一个化学反应, 其中 $x = (x_1, x_{12}, \dots, x_m)$ 是目标产物, 用 m 标记 SMILES 字符串表示, $y = (y_1, y_{12}, \dots, y_n)$ 用 n 标记表示反应的前体。在逆合成预测中, 产物 X 是源域, 前体 Y 是目标域。逆合成预测模型的目标函数为

$$L(\theta; (X, Y)) = - \log P(y|x; \theta) \sum_{(x,y) \in (X,Y)} \log P(y|x; \theta) \quad (1)$$

更具体地说, 逆合成预测更有可能是条件生成, 而不是翻译, 因为 X 和 Y 共享相同的词汇, 而且产物中的所有原子都出现在反应的前体中。

单步逆合成面临的挑战

如图 1 所示, 我们对几种单步逆合成模型进行了评估, 并据此指出了单步逆合成中的三大误差类型。

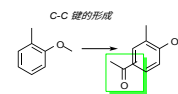
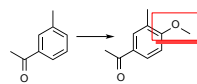


基于分子变换器的模型打开了大门。ChemBerta

(Chithrananda, Grand, and Ramsundar 2020) 将 Roberta (Liu et al. 2019) 移植到了化学领域。X-MOL (Xue 等, 2021 年)、

SMILES-BERT (Wang 等人, 2019 年) 和 MolBert (Fabian 等人, 2020 年) 将化学特征引入了变体。基于预训练模型。DMP (Zhu 等, 2021 年) 预训练了一个基于变换器的模型和一个基于图的模型。然而, 这些模型只能对分子

(b) A 错误的保存 (b) 掩码片段恢复原子



(c) 错误的反应中心

(c) 反应分类

图 1: 三种酶素-- 图 2: 酶素的三种解法-- 图 3: 酶素的

在逆向合成中的作
用。

挑战。

分子的基本化学规则 所有分子都必须遵守基本的价键理论。例如，一个氟原子决不能与其他三个原子相连，如图 1(a) 所示的无效分子。作为一个生成问题，有必要学习化学规则，以便生成的分子是有效的。然而，这些化学规则是隐含的，模型并不能完全按照规则生成有效的分子。

反应中的守恒 我们注意到，许多由单步逆合成预测模型，特别是无模板模型产生的不正确结果，并不符合低原子守恒定律 (*Law of Conservation of Atoms*)。也就是说，反应物中除反应中心外的其他部分在反应中发生了变化。例如，在图 1 (b) 中，甲基被错误地连接到了羧基的正交位置，与生成物完全不同。

反应中心的选择性 最具挑战性的问题在于选择正确的反应中心，即产物中的一小块区域。给定一个目标产物，通常会有几个候选反应中心，但其中一些不可行，违背了化学反应的机理。在图 1(c) 中的苯环上，乙酰基的对位不能连接甲氧基。因此，模型也有必要学习这些化学知识，以避免此类错误。

单步逆合成预测面临的这些挑战都与化学规则有关。为了学习通用和正确的化学规则，在大型数据集上进行化学预训练是一种可行的解决方案。为此，我们提出了一种用于单步逆合成的预训练模型。

试剂生成

只有 Schwaller 等人 (2020b) 尝试同时预报反应物和试剂（如溶剂和催化剂）。然而，试剂是反应的重要条件。无论从理论上还是从实践上讲，试剂预测都是反应验证和自动实验所必需的。同时，由于试剂种类繁多，要生成包括反应物和试剂在内的所有前体较为困难。

方法

逆合成挑战的解决方案

生成有效分子 我们不希望模型在分子的某个位置生成错误的原子或键。因此，我们设计了一个屏蔽元素恢复任务。给定一个分子，我们屏蔽其中的一些原子和化学键，然后由模型恢复这些被屏蔽的元素。这项任务有助于模型学习分子的基本规则，避免 "非法" 原子或化学键。例如，如图 2(a) 所示，模型不会恢复带有氟

原子的被遮蔽元素。此外，更多的训练数据也能提高生成分子的质量。

产物和前体的守恒性 在回溯性预测中，打破守恒性的情况最多。

我们认为，在生成的前体中，产品中的功能基团是错位的。因此，我们设计了一个掩蔽片段恢复任务，在该任务中，模型根据相应的产品恢复前体中被掩蔽的连续元素。每个被掩蔽的片段都包含多个原子甚至官能团，模型需要根据给定的产物将它们按照正确的顺序排列。与屏蔽元素复原任务不同，屏蔽片段复原任务鼓励模型保持产品和前体之间的一致性。例如，在图 2 (b) 中，甲基可以附着在羧基的正位或偏位上，但根据产物，只有偏位才是合理的。

此外，对于稀有原子，我们建议使用指针生成器（See、Liu 和 Manning，2017 年；Nishida 等，2019 年），它提供了直接从乘积中复制元素的机会。复制机制有助于生成一些出现在乘积中的稀有原子，而不是错过它们。

选择正确的反应中心 之前所有工作（Dai 等人，2019 年；Coley 等人，2017 年）的实证结果都表明，加入反应类型信息后，性能有了显著提高。这是因为按反应中心模式分类的反应类型（Schneider 等人，2016 年）提供了对反应中心的宝贵见解，而逆合成预测的性能在很大程度上取决于所识别的反应中心的正确性。因此，反应分类任务足以教会模型更加关注反应中心-只有模型关注反应中心，才能正确预判反应类型。在图 2 (c) 中，最可能的反应类型是 C-C 键的形成，因此甲氧基几乎不可能作为反应中心。

数据扩充

单步逆合成预测通常使用经典的 SMILES 字符串（Schwaller 等人，2019 年）来限制生成的随机性。不过，Tetko 等人（2020 年）提出，分子的随机表示可能是逆合成的一种增强方法。更多的训练数据也有助于模型学习化学规则。此外，我们发现规范化的 SMILES 表示法不能保持不同分子中相同子图的一致性。换句话说，规范化 SMILES 有利于生成独特的结果，但不利于从 SMILES 字符串中学习结构信息。因此，在预训练期间，我们提供相同结构的不同 SMILES 字符串，这有助于模型学习不同字符串之间的等价性。我们采用了 Tetko 等人（2020 年）提出的增强方法，将产品、前体、反向前体和产品的 SMILES 表示法纳入其中。

PMSR 概览

如图 3 所示，PMSR 是一个序列到序列的化学反应模型，具有一个基于变压器的编码器和一个基于变压器的解码器。我们认为，回溯式预测任务更像是条件生成、

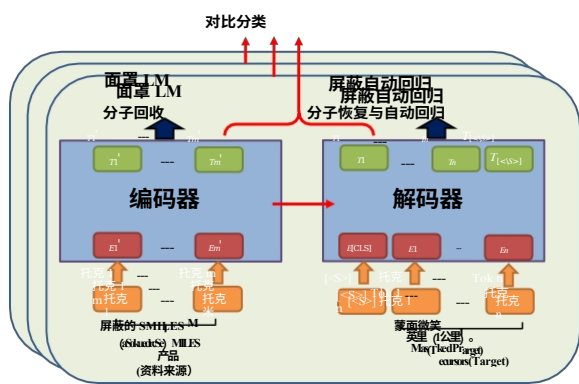


图 3: PMSR 概述。

因此，我们在模型中采用了指针生成器（See、Liu 和 Man-ning, 2017 年；Nishida 等, 2019 年）。指针生成器架构允许模型直接从产品中复制原子，从而提高了稀有原子的生成。

我们设计了三种预训练任务，即分子复原（MR）、自动回归（AR）和对比分类（CC）。MR 和 AR 对编码器和解码器都进行了预训练；CC 是在一批数据中学习的，这就像是对模型进行正则化。这三个预训练任务同时进行优化。

预培训任务和微调

自动回归 我们的预训练数据是纯粹的反应数据，因此我们首先设计了一个有监督的自动回归任务，该任务与我们的下游回溯任务相同。在自动回归任务中，我们有

$$L_{AR} = -\log P(y|x) = -\sum_{n=1}^N \log P(y_n, x), \quad (2)$$

其中， x 是产品的 SMILES 字符串， y 是包含 n 个标记的前体序列。

分子复原 我们将分子复原中的掩码元素复原和掩码片段复原任务结合起来考虑。具体来说，我们使用跨度掩码（span-mask, Joshi et al.

分子。掩码随后被应用于 SMILES 字符串的

分子。单标记掩码覆盖一个原子或一个键，目标是恢复被掩码的元素。多标记掩码涵盖 SMILES 字符串的一部分，至少隐藏了一个分子片段。解码器会从给定

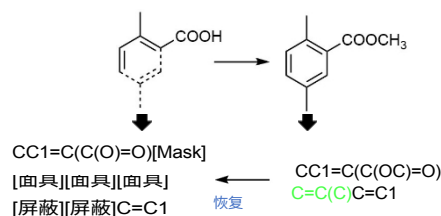


图 4: 解码器的分子复原

在预训练过程中，编码器通过理解源序列的上下文和语法来识别被屏蔽的标记。编码器的损失函数为

$$L_{enc} = L_{MR} = -\log P(x|\tilde{x}) = -\sum_{p=1}^s \log P(x_{t_p} | \tilde{x}) \quad (4)$$

其中， \tilde{x} 是 x 的屏蔽版本，包含 s 个屏蔽标记， t_p 表示第 p 个屏蔽标记的位置。

对比分类 以往基于变压器的方法，如 MT（Schwaller 等, 2020b）、SCROP（Zheng 等, 2019）和 DMP（Zhu 等, 2021），都没有考虑反应中心，而反应中心是逆向论文预测的关键。如前所述，我们设计了一个强制分类任务来帮助模型学习不同反应中心的特征。我们没有直接为每个反应制定分类任务，因为 我们认为对比学习更能抵御破坏；许多反应被标记为未识别，这与 NameRXN（NextMoveSoft-ware 2022）的所有类型模板不匹配。对比损失强制要求同一类型中的所有反应都具有相似的嵌入，而对比损失则强制要求同一类型中的所有反应都具有相似的嵌入，而对比损失则强制要求同一类型中的所有反应都具有相似的嵌入。该模型侧重于反应中心。在对比分类中，产品的特征由编码器提取，即 $r_{src} = \text{mean}(\text{encoder}([x_1, x_2, \dots, x_m]))$ 。模拟

同样，前体的特征也由解码器提取，即 $r_{tgt} = \text{mean}(\text{decoder}([y_1, y_2, \dots, y_n]))$ 。然后，我们通过连接将这两部分合并，即 $r = \text{concatenate}(r_{src}, r_{tgt})$ 。按照 Khosla 等人（2020）的方法，我们添加了一个全连接层作为投影层，即 $z = \text{FC}(r)$ 。因此，对比分类损失为

$$L_{CC} = \sum_{i \in I} \sup_{i \in I} \frac{1}{|C(i)|} \sum_{c \in C(i)} \log \frac{\exp(z_i \cdot z_c / \tau)}{\sum_{a \in A(i)} \exp(z_i \cdot z_a / \tau)}$$

的产品中预测屏蔽标记，并预测预游标中未屏蔽的部分。在图 4 中，可以通过反应物苯环的产物和其他部分恢复 6 个标记的屏蔽。这样，解码器就能根据化学规则生

成前体。结合自动回归，解码器的损失定义为

$$L_{dec} = L_{AR\&MR} = -\log P(y|x) = -\sum_{t=1}^n \log P(y_t | \tilde{y}_{<t}, x)$$

其中， \tilde{y} 表示屏蔽前体。

(3)

为了提高编码器的通用性，我们还在编码器上增加了磁共振任务。编码器恢复

(5)

其中， i 是批次 I 中的第 i 个样品， $A(i) = \Pi_i$ ， $C(i) = \{c \in A(i) : \text{类型}_c = \text{类型}_i\}$ 是批次 I 中与第 i 个样品具有相同反应类型的所有其他样品的集合。

下游任务的微调 在微调过程中，我们共享编码器和解码器的所有参数，只保留自动回归的投影头。在微调过程中，分子重组和对比分类将被删除。

实验

PMSR 预培训

我们在 Pistachio (Mayfield、Lowe 和 Sayle, 2017 年) 上对模型进行了预训练，该数据集是自动提取的。

微调数据集来自美国、欧洲和 WIPO 专利，包括 1330 万个反应。我们删除了无效和多余的反应，并剔除了所有与微调数据集测试集包含相同产品的反应，以避免数据泄露。然后，我们将剩余的数据分成训练集和测试集。

374 万个反应，验证集有 20 万个反应。我们增加了 100 次训练数据。所有输入数据均由 RDKit 工具包 (Landrum 2021) 提供。我们在预训练时没有移除试剂，这样我们的模型就有机会在有试剂或无试剂的情况下对逆合成预测进行微调。我们使用由 NameRXN (NextMoveSoftware 2022) 分类的超类进行对比分类。

模型架构 我们的主变压器架构由一个 6 层编码器和一个 6 层解码器组成，嵌入大小为 768，前馈滤波器大小为 2048，注意力头为 8。我们还对 USPTO50K 上的 8 层 PMSR 进行了评估。

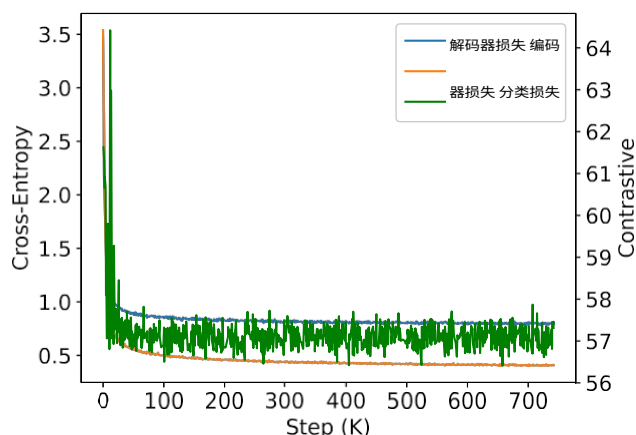


图 5: 预培训期间的损失曲线

预训练细节 在编码器中，我们使用掩码标记的交叉熵损失。此外，在解码器的自动回归和分子恢复任务中，我们使用标签平滑交叉熵损失，标签平滑系数为 0.1。在对比分类中，投影层有 2048 个隐藏单元，我们通过 0.1 的权重对对比损失进行正则化。我们使用 Adam 优化器 (Kingma 和 Ba, 2015 年)，并用 Noam (Vaswani 等, 2017 年) 计划改变学习率，预热步数为 8000 步。预训练过程在 8 块英伟达 A100 GPU 卡上运行了 740K 步，批量大小为 14000 个代币。预训练的损失曲线如图 5 所示。

无需试剂的单步逆合成预测

评估指标 我们使用 top-k 准确率作为评估指标。按照之前的研究成果 (Coley 等人, 2017 年; Dai 等人, 2019 年; Shi 等人, 2020 年; Seo 等人, 2021 年)，我们通过比较前 k 个生成结果中的一个是否与典型格式的地面实况反应物完全匹配来计算 top-k ($k = 1, 3, 5, 10$) 准确率。

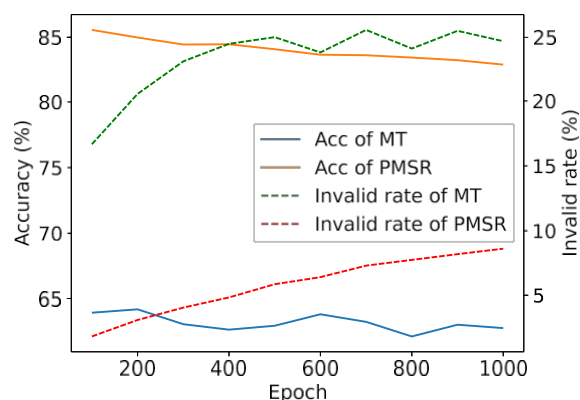


图 6: 前 10 名的准确率和无效率随 USPTO-50K 的训练而变化

数据集 我们对不使用试剂的单步逆合成预测预训练模型进行了微调。我们在 USPTO-50K (Schneider、Stiefl 和 Landrum, 2016 年; Coley 等, 2017 年; Liu 等, 2017 年) 和 USPTO-full (Dai 等, 2019 年; Yan 等, 2020 年) 上进行了实验。我们以与 Dai 等人 (2019 年) 相同的方式分割数据集。此外，我们还在 Pistachio (Mayfield、Lowe 和 Sayle, 2017 年) 上评估了我们的模型，该模型包含的数据比 USPTO 集更多。

USPTO-50K 上的结果 我们对 USPTO-50K 进行了微调，反应类型为已知和未知，学习率为 5×10^{-4} ，历时 100 次。我们使用交叉熵损失，并使用 Noam 计划（Devlin 等人，2019 年）对学习率进行衰减。我们在表 1 中报告了结果。所有比较基线在相关工作中都有描述。在反应类型未知的情况下，PMSR 不仅优于之前所有的无模板方法，而且在前 1 名和前 3 名的准确率上也超过了基于模板的方法和基于半模板的方法。我们要强调的是，PMSR 在给定反应类别作为先验或不作为先验时的差距最小，这证明我们的模型在预训练后更关注反应中心。即使在没有反应类型信息的情况下，我们的模型仍然能从输入中挖掘出反应中心的提示，并做出正确的预测。与其他预训练模型（DMP 和 T5Chem）相比，我们的预训练任务更针对逆合成预测。在已知的反应类案例中，我们的方法在 top-1 和 top-10 准确率上仍然远远超过所有无模板模型。我们应该承认，其他两种方法在模板检索或反应中心选择过程中更直接地使用了反应类别信息。然而，实际应用场景更符合前者。

为了显示 PMSR 学习了更多化学规则，我们在 USPTO-50K 上训练了 1000 次，并跟踪了无效生成的前 10 名反应物比例的变化。如图 6 所示，随着测试集上前十名准确率的降低，MT 和 PMSR 都对训练数据进行了过拟合。但是，MT 生成的 SMILES 字符串的无效率远远高于 PMSR。此外，我们还要求化学家检查 PMSR、MT 和 MEGAN 生成的 300 个前 1 名结果是否与地面实况不同。PMSR 99% 的结果保持不变，而 MT 和 MEGAN 的结果数分别为 88% 和 98%。48% 的重

表 1: USPTO-50K 的前 k 精确匹配准确率

| 模型 | $k =$ | 反应类别未知 顶k准确率 (%) | | | | 已知反应类别 顶k准确率 (%) | | | |
|------------|-------|------------------|-------------|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | 1 | 3 | 5 | 10 | 1 | 3 | 5 | 10 |
| 基于模板 | | | | | | | | | |
| 复古模拟 | | 37.3 | 54.7 | 63.3 | 74.1 | 52.9 | 73.8 | 81.2 | 88.1 |
| 神经网络 | | 44.4 | 65.3 | 72.4 | 78.9 | 55.3 | 76.0 | 81.4 | 85.1 |
| GLN | | 52.5 | 74.6 | 80.5 | 86.9 | 64.2 | 79.1 | 85.2 | 90.0 |
| MHN | | 50.5 | 73.9 | 81.0 | 87.9 | - | - | - | - |
| 本地零售 | | 53.4 | 77.5 | 85.9 | 92.4 | - | - | - | - |
| 双 TB | | 55.2 | 74.6 | 80.5 | 86.9 | 67.7 | 84.8 | 88.9 | 92.0 |
| 半模板式 | | | | | | | | | |
| G2Gs | | 48.9 | 67.6 | 72.5 | 75.5 | 61.0 | 81.3 | 86.0 | 88.7 |
| RetroXpert | | 50.4 | 61.1 | 62.3 | 63.4 | 62.1 | 75.8 | 78.5 | 80.9 |
| 一般临时人员 | | 51.1 | 67.6 | 74.8 | 81.6 | - | - | - | - |
| GraphRetro | | 53.7 | 68.3 | 72.2 | 75.5 | 63.9 | 81.5 | 85.2 | 88.1 |
| 梅根 | | 48.1 | 70.7 | 78.4 | 86.1 | 60.7 | 82.0 | 87.5 | 91.6 |
| 无模板 | | | | | | | | | |
| MT | | 42.3 | 61.9 | 67.5 | 72.9 | 54.2 | 73.6 | 78.3 | 81.3 |
| SCROP | | 43.7 | 60.0 | 65.2 | 68.7 | 59.0 | 74.8 | 78.1 | 81.1 |
| DMP | | 46.1 | 65.2 | 70.4 | 74.3 | 57.5 | 75.5 | 80.2 | 83.1 |
| T5Chem | | 46.5 | 64.4 | 70.5 | - | - | - | - | - |
| 双TF | | 53.6 | 70.7 | 74.6 | 77.0 | 65.7 | 81.9 | 84.7 | 85.9 |
| 彩信记录仪 (6层) | | 59.3 | 76.9 | 81.8 | 85.6 | 66.4 | 81.6 | 84.8 | 87.0 |
| 彩信记录仪 (8层) | | 62.0 | 78.4 | 82.9 | 86.8 | 67.1 | 82.1 | 85.2 | 87.3 |

而 MT 和 MEGAN 生成的答案中，只有 28% 和 36% 选择了相同的反应中心。这些结果证明，PMSR 学习到了更多的化学规则，而且预训练减少了因挑战而导致的错误预测。

USPTO-full 上的结果 我们还在更大的数据集 USPTO-full 上对 PMSR 进行了评估。我们对模型进行了微调，学习率与 USPTO-50K 相同，历时 450 次。基线结果抄自相应论文。如表 2 所示，基于模板的方法和基于半模板的方法的准确率会因为模板数量增加和 AAM 的误差率提高而降低。无模板方法，尤其是我们的方法，具有出色的泛化能力。唯一的例外是 GTA (Seo 等人，2021 年)，因为它只是温和地使用了 AAM。不过，PMSR 在此也优于所有无模板方法。

开心果上的结果 由于开心果中的 AAM 质量较差，我们只比较了两种基线方法。Pistachio 上的重新结果表明，我们模型的强大性能不能完全归功于使用了更多的数据。使用相同数量的数据进行训练，PMSR 仍能达到最先进的性能。

使用试剂进行单步逆合成预测

我们在 USPTO-50K (Schneider、Stiefl 和 Landrum，2016 年) 和 USPTO-MIT (Jin 等，2017 年) 上进行微调，以评估单步逆合成前的性能。

表 2：美国专利商标局全文的前 k 精确匹配准确率

| Model | $k =$ | Top-k 准确率 (%) : 0 | | | |
|---------------------|-------|-------------------|------|------|------|
| | | 1 | 3 | 5 | 10 |
| 基于模板 | | | | | |
| 复古模拟 神经系统 GLN | | 32.8 | - | - | 56.1 |
| | | 35.8 | - | - | 60.8 |
| | | 39.3 | - | - | 63.7 |
| 半模板式 | | | | | |
| 梅甘 | | 33.6 | - | - | 63.9 |
| 一般临时人员 | | 46.0 | - | - | 70.0 |
| 无模板 | | | | | |
| MT | | 42.9 | 59.0 | 62.4 | 66.8 |
| DMP | | 45.0 | 59.6 | 63.9 | 67.9 |
| PMSR | | 45.5 | 60.9 | 65.5 | 70.1 |

与试剂的发音。我们按照 Dai 等人（2019 年）的方法处理 USPTO-50K 和 USPTO-MIT，将多产物反应分解为单产物反应。我们将 USPTO- 50K 随机分为包含 40012 个反应的训练集、包含 5000 个反应的验证集和包含 4997 个反应的测试集。USPTO-MIT 的分离与 Jin 等人（2017 年）相同。

表 3：开心果的前 k 精确匹配准确率

| Model | $k =$ | Top-k 准确率 (%) : 0 | | | |
|------------|-------|-------------------|------|------|------|
| | | 1 | 3 | 5 | 10 |
| RetroXpert | | 39.2 | 48.8 | 50.9 | 52.5 |
| MT | | 39.4 | 55.6 | 60.5 | 64.7 |
| PMSR | | 45.3 | 61.7 | 66.1 | 69.6 |

表 4：使用试剂进行单步逆合成预测的实验结果

| 数据集 | 模型 | 前 15 名(%) | RT(%) | Cov.(%) | ismi(%) |
|--------|------|-----------|-------|---------|---------|
| 50K | MT | 14.4 | 57.7 | 96.3 | 13.3 |
| | PMSR | 30.9 | 89.5 | 99.8 | 1.1 |
| 麻省理工学院 | MT | 30.0 | 80.4 | 99.7 | 1.5 |
| | PMSR | 31.5 | 90.8 | 99.7 | 0.3 |

评估指标 许多试剂都是可替换的，因此我们效仿 Schwaller 等人（2020b）的工作，用前瞻性预测模型来评估再结果。我们在 Pistachio（Mayfield、Lowe 和 Sayle，2017 年）上训练前向预测模型，生成的前体可通过反向翻译进行验证。我们按照 Schwaller 等人（2020b）的方法计算前 15 个结果的往返准确率（RT）和覆盖率（Cov.）往返准确率衡量的是生成的前体能够转化为目标产物的百分比。覆盖率量化了回溯模型至少产生一个有效候选结果的目标产品比例。此外，我们还报告了模型生成的前 15 个候选分子中无效分子的比例。

我们将原始转换器 (MT) 的基线（Schwaller 等人，2020b）与我们的 PMSR 模型进行了比较。如表 4 所示，前 15 位准确率证明 PMSR 更适合数据集的分布。往返精度表明，PMSR 生成的有效反应更多，这意味着 PMSR 对原子守恒定律的理解更深刻。与不使用试剂的实验相同，PMSR 生成的几乎所有分子都是有效的，而 MT 在 USPTO-50K 前 15 名候选分子中生成了 13.3% 的无效分子。

消融研究

我们首先评估了每个预训练任务的影响。如表 5 所示，添加掩码后，前 10 名的准确率提高了 2.7 个百分点；添加对比损失后，前 10 名的准确率进一步提高了 2.9 个百分点。这一结果显示了预训练任务的有效性。

表 5：USPTO-50K 上预训练任务的消融研究

| 训练前 task | $k =$ | Top-k 准确率(%) | | | |
|----------|-------|--------------|------|------|------|
| | | 1 | 3 | 5 | 10 |
| AR | | 55.8 | 72.9 | 77.6 | 80.0 |
| AR+MR | | 57.8 | 76.2 | 80.5 | 82.7 |

此外，我们还研究了预训练和微调方案的必要性。我们使用预训练数据和 USPTO-50K 的训练数据从头开始训练一个模型，结果性能很差。这说明仅靠增加训练数据是无法提高性能的。我们的模型还能适应不同的反应分布。

论是否使用试剂，我们的方法在回溯合成方面都远远优于基线方法。下一步工作的目标是扩展我们预训练模型的更多应用，如试剂完成和反应性能预测。

最后，我们要强调的是，PMSR 在层数越多的逆合成中显示出更强的能力。如表 1 所示，在 USPTO-50K 上，8 层 PMSR 的性能优于所有基线。

前期训练和下游任务的数据分布不同

我们对多个下游任务进行了评估，以展示预训练模型的泛化能力。但是，当预训练数据分布与下游任务明显不同时，我们仍希望进一步巩固 PMSR 的鲁棒性。我们加大了预训练数据与下游任务之间的差距，结果是

(1) 小型（我们的默认设置），我们删除了与微调数据集测试集包含相同产品的预训练反应；(2) 中型，我们将整个 USPTO-50K 从预训练数据集 Pistachio 中移除；(3) 大型，我们删除了预训练期间 USPTO 中的所有反应。如表 6 所示，PMSR 仍然取得了相似的性能，这表明 PMSR 在不同的数据域中都有很好的表现，而不仅仅依赖于预训练数据中更多的相似反应。

表 6：USPTO-50K 的领域适应性

| 分布 Gap | Top-k 准确率(%) | | | |
|---------------|--------------|------|------|------|
| | k = | 1 | 3 | 5 10 |
| 大型（不含美国专利商标局） | | | 57.1 | 74.1 |
| 中型（不含 50K） | | | | 81.7 |
| 小型（满） | | 59.3 | 76.9 | 81.8 |

结论

在本文中，我们首先总结了单步逆合成预测的三个挑战。然后，我们提出了用于单步逆合成的预训练模型 PMSR。我们将逆合成预测视为一个条件生成问题，并通过指针生成器构建了一个基于变压器的模型。之后，我们设计了三个预训练任务：自动回归、分子恢复和对比分类，以应对逆合成所面临的挑战。我们在不同的数据集上对 PMSR 进行了微调，结果发现，无

致谢

本研究部分受到国家自然科学基金（U20A20387、62006207、62037001）、上海人工智能实验室项目（P22KS00111）、浙江省科技计划项目（2022C01044）、浙江大学上海高等研究院星夜科学基金（SN-ZJU-SIAS-0010）、中央高校基本科研业务费（226-2022-00142、226-2022-00051）的资助。

参考资料

Chen, S.; and Jung, Y. 2021.利用局部反应性和全局注意力进行深度逆合成反应预测。 *JACS Au*, 1(10): 1612-1620.

Chithrananda, S.; Grand, G.; and Ramsundar, B. 2020.Chemberta: *ArXiv preprint arXiv:2010.09885*.

Coley, C. W.; Rogers, L.; Green, W. H.; and Jensen, K. F. 2017.基于分子相似性的计算机辅助逆合成。 *ACS central science*, 3(12): 1237-1245.

Corey, E. J.; and Wipke, W. T. 1969.复杂有机合成的计算机辅助设计。 *Science*, 166(3902): 178-192.

Dai, H.; Li, C.; Coley, C.; Dai, B.; and Song, L. 2019.用条件图逻辑网络进行逆合成预测。 *神经信息处理系统进展* , 8872-8882。

Devlin, J.; Chang, M.-W.; Lee, K.; and Toutanova, K. 2019.BERT: 用于语言理解的深度双向变换器预训练。 In *NAACL-HLT (1)*, 4171-4186.

Fabian, B.; Edlich, T.; Gaspar, H.; Segler, M. H. S.; Meyers, J.; Fiscato, M.; and Ahmed, M. 2020.使用语言模型和领域相关辅助任务的分子代表学习。 *CoRR*, abs/2011.13230.

Jaworski, W.; Szymkuc', S.; Mikulak-Klucznik, B.; Piecuch, K.; Klucznik, T.; Kaz'mierowski, M.; Rydzewski, J.; Gambin, A.; and Grzybowski, B. A. 2019.原子在简单和复杂化学反应中的自动映射。 *自然通讯* , 10 (1) : 1-11.

Jin, W.; Coley, C.; Barzilay, R.; and Jaakkola, T. 2017.用 Weisfeiler-Lehman 网络预测有机反应结果。 *神经信息处理系统进展* , 第 30 期。

Joshi, M.; Chen, D.; Liu, Y.; Weld, D. S.; Zettlemoyer, L.; and Levy, O. 2020.Spanbert: Improving pre-training by representing and predicting spans. *Transactions of the Association for Computational Linguistics*, 8: 64-77.

Khosla, P.; Teterwak, P.; Wang, C.; Sarna, A.; Tian, Y.; Isola, P.; Maschinot, A.; Liu, C.; and Krishnan, D. 2020.超级对比学习。 *神经信息处理系统进展* , 33.

Kingma, D. P.; and Ba, J. 2015.亚当：一种随机优化方法。 In *ICLR (Poster)*.

Landrum, G. 2021.RDKit : RDKit: Open-Source Cheminformatics Software. <http://www.rdkit.org/> Accessed June 24, 2021.

Liu, B.; Ramsundar, B.; Kawthekar, P.; Shi, J.; Gomes, J.; Luu Nguyen, Q.; Ho, S.; Sloane, J.; Wender, P.; and Pande,

V.2017.利用神经序列到序列模型预测逆合成反应。

ACS central science, 3(10): 1103-1113.

Liu, Y.; Ott, M.; Goyal, N.; Du, J.; Joshi, M.; Chen, D.; Levy, O.; Lewis, M.; Zettlemoyer, L.; and Stoyanov, V. 2019.罗伯塔: *ArXiv preprint arXiv:1907.11692*.

Lu, J.; and Zhang, Y. 2022.多任务反应预测的统一深度学习模型与解释。《化学信息与建模期刊》, 62 (6) : 1376- 1387.

Mayfield, J.; Lowe, D.; and Sayle, R. 2017.开心果: 大型反应数据库的搜索和分面。《美国化学学会论文摘要》第 254 卷。美国化学学会 1155 16th st, nw, washington, DC 20036 USA.

NextMoveSoftware.2022.NameRxn 。 <https://www.nextmovesoftware.com/namerxn.html>。

Nishida, K.; Saito, I.; Nishida, K.; Shinoda, K.; Otsuka, A.; Asano, H.; and Tomita, J. 2019.多风格生成阅读理解》。In *Proceedings of the 57th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics*, 2273-2284.意大利佛罗伦萨: 意大利佛罗伦萨: 计算语言学协会。

Sacha, M.; Błaz, M.; Byrski, P.; Dabrowski-Tumanski, P.; Chrominski, M.; Loska, R.; Włodarczyk-Pruszyński, P.; and Jastrzebski, S. 2021.分子编辑图注意网: 将化学反应建模为图编辑序列。《化学信息与建模期刊》, 61 (7) : 3273-3284.

Schneider, N.; Lowe, D. M.; Sayle, R. A.; Tarselli, M. A.; and Landrum, G. A. 2016.来自制药专利的大数据: 对药物化学家面包和黄油的分析。《药物化学杂志》, 59 (9) : 4385-4402.

Schneider, N.; Stiefl, N.; and Landrum, G. A. 2016.What's what: The (nearly) definitive guide to reaction role assignment.《化学信息与建模期刊》, 56(12): 2336-2346.

Schwaller, P.; Hoover, B.; Reymond, J.-L.; Strobelt, H.; and Laino, T. 2020a.无监督注意力引导的原子映射。

Schwaller, P.; Laino, T.; Gaudin, T.; Bolgar, P.; Hunter, C.A.; Bekas, C.; and Lee, A. A. 2019.Molecular transformer: a model for uncertainty-calibrated chemical reaction prediction.*ACS central science*, 5(9) : 1572-1583.

Schwaller, P.; Petraglia, R.; Zullo, V.; Nair, V. H.; Haeuselmann, R. A.; Pisoni, R.; Bekas, C.; Iuliano, A.; and Laino, T. 2020b.使用基于转换器的模型和超图探索策略预测逆合成途径。《化学科学》, 11 (12) : 3316-3325.

Schwaller, P.; Probst, D.; Vaucher, A. C.; Nair, V. H.; Kreutter, D.; Laino, T.; and Reymond, J.-L. 2021.使用基于注意力的神经网络绘制化学反应空间图。《自然机器智能》, 3 (2) : 144-152.

- See, A.; Liu, P. J.; and Manning, C. D. 2017.直奔主题：使用指针生成器网络进行总结。In *Proceedings of the 55th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics (Volume 1: Long Papers)*, 1073-1083.加拿大温哥华：加拿大温哥华：计算语言学协会。
- Segler, M. H.; and Waller, M. P. 2017.用于逆合成和反应预测的神经符号机器学习。 *Chemistry-A European Journal*, 23(25): 5966-5971.
- Seidl, P.; Renz, P.; Dyubankova, N.; Neves, P.; Verhoeven, J.; Segler, M.; Wegner, J. K.; Hochreiter, S.; and Klam-bauer, G. 2021.*ArXiv preprint arXiv:2104.03279*.
- Seo, S.-W.; Song, Y. Y.; Yang, J. Y.; Bae, S.; Lee, H.; Shin, J.; Hwang, S. J.; and Yang, E. 2021.GTA: Graph Truncated Attention for Retrosynthesis.In *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence*, volume 35, 531-539.
- Shi, C.; Xu, M.; Guo, H.; Zhang, M.; and Tang, J. 2020.用于逆合成预测的图到图框架。In *Proceedings of the 37th International Conference on Machine Learning*, 8818-8827.
- Somnath, V. R.; Bunne, C.; Coley, C.; Krause, A.; and Barzilay, R. 2021.学习图模型进行逆合成预编译。《*神经信息处理系统进展*》，34。
- Sun, R.; Dai, H.; Li, L.; Kearnes, S.; and Dai, B. 2021.通过基于能量的模式理解逆合成。《*神经信息处理系统进展*》，34。
- Tetko, I. V.; Karpov, P.; Van Deursen, R.; and Godin, G. 2020.用于直接和单步逆合成的最新增强型 NLP 变换器模型。《*自然通讯*》，11 (1) : 1-11.
- Vaswani, A.; Shazeer, N.; Parmar, N.; Uszkoreit, J.; Jones, L.; Gomez, A. N.; Kaiser, L.; and Polosukhin, I. 2017.注意力就是你所需要的一切。《*神经信息处理系统进展*》，5998-6008。
- Wang, H.; Li, W.; Jin, X.; Cho, K.; Ji, H.; Han, J.; and Burke, M.2022.化学反应感知分子表征学习》。In *International Conference on Learning Representations*.
- Wang, S.; Guo, Y.; Wang, Y.; Sun, H.; and Huang, J. 2019.SMILES-BERT：用于分子性质预测的大规模无监督预训练。In *Proceedings of the 10th ACM international conference on bioinformatics, computational biology and health informatics*, 429-436.
- Weininger, D. 1988.SMILES, a chemical language and information system.1.方法和编码规则介绍。 *Journal of chemical information and computer sciences*, 28(1): 31-36.
- Xue, D.; Zhang, H.; Xiao, D.; Gong, Y.; Chuai, G.; Sun, Y.; ;
- Tian, H.; Wu, H.; Li, Y.; and Liu, Q. 2021.X-MOL：用于分子理解和多样化分子分析的大规模预训练》， *bioRxiv*，2020-12。

Yan, C.; Ding, Q.; Zhao, P.; Zheng, S.; Yang, J.; Yu, Y.; and Huang, J. 2020.RetroXpert：像化学家一样分解逆合成预测。《*神经信息处理系统进展*》，8872-8882。

Zheng, S.; Rao, J.; Zhang, Z.; Xu, J.; and Yang, Y. 2019.利用自校正转前神经网络预判逆合成反应。《*化学信息与建模期刊*》，60（1）：47-55.

Zhu, J.; Xia, Y.; Qin, T.; Zhou, W.; Li, H.; and Liu, T.-Y.2021.*ArXiv preprint arXiv:2106.10234*.