

審査の結果の要旨

氏名 田中章夫

本論文は「**Chemoinformatics Study on Synthesis Design of Organic Compounds** (有機化合物の合成設計における情報化学的研究)」と題し、多段階にわたる有機化合物の合成ルート探索に対して、効率的な骨格変換に絞り込み、副反応の少ない合成ルートを探索するための新しいアルゴリズムを提案することを目的としたもので、全6章から構成されている。

第一章では、イントロダクションとして合成反応設計システムを開発する目的および既存のシステムを紹介し、多段階のルート探索における問題点を指摘し、本論文の目的、課題および方針について述べている。

第二章では、合成ルートの効率的な探索を目的として、逆合成上重要な結合の認識について、新たなパラメータおよび統計解析を駆使した評価手法を提案している。化合物の逆合成上重要な結合の認識のために、**Convergent synthesis**を指向した、新たなパラメータ **Bond centrality** を提案している。市販の反応データベースに登録されている反応式の生成物側の結合に注目した場合、反応部位の結合とそれ以外の結合の間の差異を統計的な手法で調べるために、結合の特徴を現すパラメータ、**Bond centrality** と結合解離エネルギーの推算値を用いて、非線形重回帰手法の **Logistic regression analysis** によって、統計的な差異が存在することを明らかにしている。求めた統計式について、天然物化合物の既知の合成ルートを用いて検証することで、逆合成上重要な結合の認識のための評価式として利用できることを明らかにしている。

第三章では、評価式から認識される逆合成上重要な結合の構築に特化した合成ルート探索を行うことで、多段階にわたる合成ルート探索において、組合せの爆発による提案ルートの発散が起きることなく、効率的な骨格変換に絞り込んだルート探索ができる手法を提案している。評価式から認識されてきた逆合成上重要な結合に対して合成出来る反応が存在しない場合には、保護基導入や6種類の結合周辺の官能基を変換させることにより、逆合成上重要な結合の構築を実現させる手法について論じている。

第四章では、官能基と反応条件の反応性を評価するデータベースの提案と、

市販の反応データベースから自動的に抽出する方法について論じている。合成したい化合物の前駆体候補を提案する際に、想定している反応部位の骨格変換を正確に行うのみならず、反応部位以外の官能基が反応条件によって影響を与えないことも確認しなければ、確度の高い合成ルートを提案することができないため、新規の2種類のデータベース（反応阻害データと競争反応データ）を用いる反応部位以外の官能基の反応性を評価する手法を提案している。そして新しいデータベースの構築については、市販の反応データベースから自動的に誘導する手法を提案している。

第五章では、本研究によって機能を強化した合成反応設計システムの具体的な提案能力と活用事例について論じている。治験薬の合成法についてシステムで合成ルート探索を実施したところ、既知の合成法に加えて、出発原料が安価でステップ数の短い新規な合成法が提案され、検証実験により新規で実用的なルート探索が行えることを示している。システムの合成ルート探索以外の活用法として、複数の化合物についてシステムからの提案ルートに含まれる中間体を精査することによって、汎用的に用いることができる新規な有望中間体探索を自動的に実現する手法を提案している。

第六章では、本論文を総括し、そこから導き出される課題ならびに今後の展望について論じている。

以上要するに、本論文は、逆合成上重要な結合の認識のために、反応データベースに登録されている生成物側の結合の特徴を統計解析から抽出し、導いた評価式から逆合成上重要であると認識される結合の構築に特化した新しいルート探索手法を開発し、さらに反応部位以外の官能基の反応条件に対する影響を評価するために反応性データベースを構築する新しいアプローチによって、複雑な有機化合物でも短時間で確度の高い実用的な合成ルートが提案できることを示したものであり、化学システム工学及び情報化学分野の発展に寄与するところ大である。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。