

# 機械学習を活用する精密有機合成反応条件の迅速最適化



研究ノート

滝澤 忍\*, Mohamed S. H. Salem\*\*

Machine Learning-assisted Optimization of Reaction Conditions  
for Fine Chemical Synthesis

Key Words : Electrosynthesis, Flow Synthesis, Bayesian Optimization

## はじめに

近年、医農薬資源等の安定かつ効率的な有機合成手法として、電解・フロー精密有機合成が注目されている。酸化還元剤を必要としない電解合成は、電気エネルギーを直接利用して、温和な反応条件下、化学反応を促進する。従来法では困難な反応でも、電解条件を適切に設定することで選択的な酸化・還元反応プロセスを実現できる。フロー合成は、微細な流路に原料を流し込み、マイクロミキサーを用いて混合して化学反応を流路内にて行う連続合成手法である。フロー反応は、フラスコ容器等にて反応物を攪拌するバッチ反応と比べ、熱効率・攪拌効率・安全性が高い。複数のフロー反応を集積化することで容易にスケールアップ合成可能である。しかしながら、高収率にて目的化合物を合成するためには、従来の有機化学的パラメータ（試薬の量、反応温度等）に加え、電気化学的パラメータ（電解質の量や

電流値等）やフロー反応装置由来のパラメータ（流速やミキサーの種類等）の最適化も必要となる。これら可変パラメータが多くなると実験試行数は指数関数的に増加し、熟練研究者の経験に基づく逐次網羅的スクリーニングでは多大なコストを要する。

このような背景下、我々は最少限の実験試行数から最適条件を高効率に探索するベイズ最適化に着目し、ベイズ最適化実装による電解、及びフロー精密有機合成反応開発の加速化を試みている。電解・フロー合成法はバッチ合成法と比べ「分子拡散や熱移動を精密に制御でき個々の操作が実験者の技術に依存しにくくデータ精度が高い」、「反応温度・基質当量・溶液の混合速度等のパラメータを容易に変更できる」、「コンピュータ制御による自動化が可能であり信頼性の高いデータを集積化できる」といった特徴を有し、機械学習との親和性は極めて高い。

## ベイズ最適化を活用する電解合成反応条件のマルチパラメータスクリーニング<sup>1)</sup>

ベイズ最適化は、少ない実験データで回帰モデル構築が可能であり、多次元の反応パラメータの同時探索が行えるため、動的実験計画法の1つとして様々な分野で利用されている。ベイズ最適化法を利用する有機合成反応条件探索では、次に示す①-⑥のプロセスにより最少限の実験試行数にて高収率を与える反応条件を予測する。

- ① 複数の反応パラメータにおいて探索範囲を無作為に実験し学習データを収集
- ② ①で収集したデータを用いて、ガウス過程回帰を行い、平均と分散を算出
- ③ 平均と分散から算出される獲得関数を最大化する反応パラメータを予測
- ④ ③で得られた反応パラメータを、化学反応実験



\* Shinobu TAKIZAWA

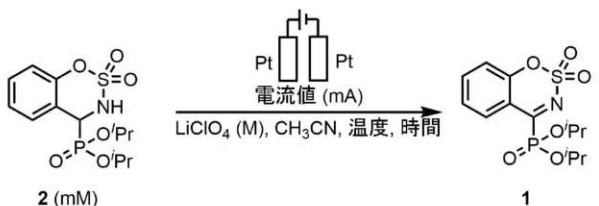
1971年10月生まれ  
大阪大学大学院 薬学研究科 博士後期  
課程修了 (2000年)  
現在、大阪大学 産業科学研究所  
特別プロジェクト研究部門 精密分子創  
製化学研究分野 教授 博士 (薬学)  
専門/データ駆動型精密有機合成化学  
TEL : 06-6879-8469  
E-mail : taki@sanken.osaka-u.ac.jp



\*\* Mohamed S. H. SALEM

1992年3月生まれ  
大阪大学大学院 理学研究科 博士後期  
課程修了 (2022年)  
現在、大阪大学 産業科学研究所  
特任助教 (常勤) 博士 (理学)  
TEL : 06-6879-8469  
E-mail :  
mohamedsalem43@sanken.osaka-u.ac.jp

表 1. ベイズ最適化を活用する 5 つの電解合成反応条件の迅速最適化



Entry	電流値 (mA)	[2] (mM)	[LiClO <sub>4</sub> ] (M)	温度 (°C)	時間 (min)	NMR収率 (%)
1	1	10	0.05	60	180	8
2	2	20	0.2	25	60	16
3	3	10	0.1	40	120	65
4	4	15	0.1	40	60	38
5	5	5	0.05	25	120	26
-----						
6	4	11	0.22	50	130	60
7	3	11	0.13	45	120	66
8	1	18	0.05	45	120	3
9	3	9.7	0.12	45	120	65
10	5	10	0.21	45	120	41
11	2	10	0.06	45	120	50
12	3	10.4	0.19	45	120	72 (71)

括弧内は単離収率

によって評価

- ⑤ ④で得られた実験結果を学習データに追加して  
 ガウス過程回帰<sup>2)</sup>を行い、平均と分散を算出  
 ⑥ 収率が最大化するまで③-⑤を繰り返す

ベイズ最適化は、期待値の最大値を与えるパラメータ付近を注目する「活用」と、データ数の少ないパラメータエリアに注目する「探索」を基本戦略とするため、局所解に陥りにくい。獲得関数には、EI (Expected Improvement)、PI (Probability of Improvement)、LCB (Lower Confidence Bound) 等があり、これらを任意に使い分けることで、様々な最適化問題に対応できる。

我々はベイズ最適化が電解合成の反応条件迅速探索に有効であると考え、 $\alpha$ -ケチミノホスホン酸エステル **1** の電解合成を反応条件探索モデルに、アルゴリズムの開発、及びその実装・評価を行った。**1** は四置換炭素を有する生物活性化合物  $\alpha$ -アミノリン酸の前駆体として重要な原料であるものの、従来法では過剰な金属酸化剤や高温加熱条件が必要であり、収率も低-中程度であった。本最適化実験では、まずは表 1 に示す反応基質アミン **2** の白金電解酸

化において、entries 1-5 に示す無作為な反応条件 [電流値 (mA)・アミン濃度 (mM)・電解質 LiClO<sub>4</sub> 濃度 (M)・反応時間 (min)・反応温度 (°C)] と各条件にて得られる **1** の NMR 収率 (8-65%) を学習データとして収集した。得られた学習データに基づいてプログラミング言語 Python のライブラリーの 1 つである GPyOpt を利用してベイズ最適化を行った。表 1 の entries 1-5 のデータを用いてベイズ最適化を行ったところ、entry 6 の反応条件が提示された。本条件を実験評価したところ、60% 収率にて **1** が得られた。この結果を加え、entries 1-6 を学習データに再度ベイズ最適化を行ったところ、entry 7 の条件が提案され、本条件下において **1** は 66% 収率で得られた。ベイズ最適化を繰り返す中で、entry 8 に提示された条件では **1** の収率は 3% となった。これはデータ数の少ないパラメータエリアに注目する「探索」を行った結果と考えられる。さらにベイズ最適化を繰り返すと、最終的に entry 12 に示す反応条件において、72% 収率 (71% 単離収率) で **1** を得ることができた。

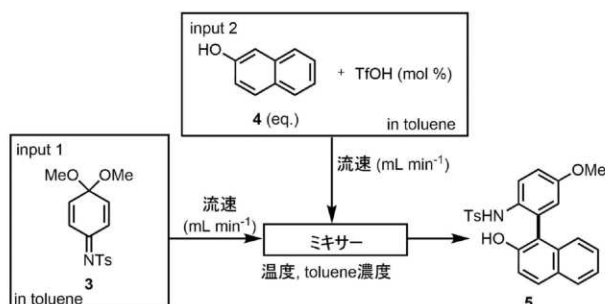
### ミキサータイプを含む 6 つのフロー合成反応条件の迅速最適化<sup>3)</sup>

フロー反応では、数値パラメータとしては流速や流路長がカテゴリカルパラメータにはマイクロミキサー (攪拌方式) 等がある。特にマイクロミキサーの選択は反応結果を大きく左右するものの、機械工学的なカテゴリカルパラメータであるため、その最適化は有機合成化学者には困難である。そこで我々は、マイクロミキサーを数値化する手法としてワンホットエンコーディングに着目した。例えば、3 種類のミキサーを、それぞれ [0 0 1], [0 1 0], [1 0 0] と数値化すると初期設定状態では 3 種類のミキサーは数値化されたに過ぎない。学習データをアップデートしながら複数の数値パラメータを最適化するベイズ最適化ならば、適切な獲得関数を用いればカテゴリカルパラメータも数値パラメータと同時に最適化できると予想した。

まずはイミノキノンモノアセタール **3** とナフトール **4** からビアリアル化合物 **5** を合成する有機触媒フロー合成反応をモデルに検討を行った。5 つの数値パラメータ [4 の基質量 (eq.)、酸触媒量 (mol%)、流速 (mL min<sup>-1</sup>)、反応温度 (°C)、及び **3** の濃度 (M)]

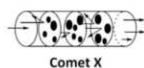


表 2. パラレルベイズ最適化を活用する 6 つのフロー合成条件の迅速最適化



Entry	ミキサー	4 (eq.)	温度 (°C)	3 (M)	流速 (mL min <sup>-1</sup> )	TfOH (mol %)	5 NMR %
1	Comet X	2	60	0.05	0.05	1	68
2	Comet X	3	40	0.01	0.2	0.5	73
3	$\beta$ -type	1	60	0.01	0.1	2	42
4	$\beta$ -type	3	20	0.1	0.1	0.5	28
5	T-shaped	1	40	0.05	0.05	2	55
6	T-shaped	2	20	0.1	0.2	1	75
7	T-shaped	2	20	0.1	0.15	1	81
8	Comet X	2.3	55	0.039	0.04	1	77
9	$\beta$ -type	1.1	85	0.15	0.1	2.4	40
10	T-shaped	1.3	15	0.11	0.15	1.2	78
11	T-shaped	2.1	30	0.061	0.15	1.1	76
12	Comet X	2.8	50	0.014	0.11	1	79
13	Comet X	3.4	55	0.01	0.032	1.3	88
14	Comet X	2.2	15	0.1	0.014	1.7	44
15	<b>Comet X</b>	<b>3.0</b>	<b>25</b>	<b>0.015</b>	<b>0.08</b>	<b>1.5</b>	<b>96 (93)</b>

括弧内は単離収率



とカテゴリカルパラメータであるミキサーの種類 (Comet X, T-shape,  $\beta$ -type) の 6 次元反応パラメータの最適化を行った結果を表 2 に示す。6 通りの反応条件とその際の 5 の収率 (entries 1-6) を初期データにベイズ最適化を行ったところ、電解酸化条件最適化に用いたシングルベイズ最適化 (獲得関数 EI) では、カテゴリカルパラメータを探索ができなかった。そこで探索重視の獲得関数 LCB による 3 通りの反応条件を同時に提案するパラレルベイズ最適化アルゴリズムを開発したところ、数値パラメータとカテゴリカルパラメータの同時探索が可能となり、entries 7-9 に示す反応条件が提案された。これらの条件を実際に化学実験により評価したところ、5 の収率は 81% となった (表 2, entry 7)。次に entries 1-9 を学習データにベイズ最適化を行うと entries 10-12 の条件が示され  $\beta$ -タイプのマイクロミキサーは本反応には不適合となった。さらに

entries 1-12 の結果を学習データにベイズ最適化を行うと、最終的に entry 15 の反応条件にて 93% という高い単離収率で 5 が得られた。

## おわりに

本稿では、ベイズ最適化を基盤とする電解・フロー精密有機合成反応の迅速条件最適化について、我々の最近の研究について紹介した。現在、プロセスインフォマティクス・マテリアルズインフォマティクスの精密有機合成分野へのさらなる実装を展開している<sup>4-12</sup>。カーボンニュートラル実現へ向け、精密有機合成においても省人化・省エネ化・環境負荷低減が推進されていく中で、機械学習の社会実装の重要性は、今後ますます増していく。我々の基礎研究が社会のニーズに応え、日本のものづくりの発展に貢献できるよう今後も精進していきたい。

## 参考文献

- Kondo, M.; Sugizaki, A.; Khalid, Md. I.; Ishikawa, K.; Hara, S.; Takaai, T.; Washio, T.; Takizawa, S. et al. *Green Chem.* **2021**, *23*, 5825.
- Kondo, M.; Sako, M.; Hanatani, Y.; Ishikawa, K.; Hara, S.; Takaai, T.; Washio, T.; Takizawa, S. et al. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1259.
- Kondo, M.; Salem, M. S. H.; Ishikawa, H.; Hara, S.; Takaai, T.; Washio, T.; Takizawa, S. et al. *Commun. Chem.* **2022**, *5*, 148.
- Sato, E.; Fujii, M.; Mitsudo, K.; Kondo, M.; Takizawa, S.; Sasai, H.; Washio, T.; Ishikawa, K.; Suga, S. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16035.
- Naito, Y.; Kondo, M.; Nakamura, Y.; Shida, N.; Ishikawa, K.; Washio, T.; Takizawa, S.; Atobe, M. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 3893.
- Kondo, M.; Ishikawa, K.; Yamashita, D.; Miyazaki, T.; Ohno, Y.; Washio, T.; Takizawa, S. et al. *Molecules* **2023**, *28*, 5180.
- Salem, M. S. H.; Sharma, R.; Khalid, Md. I.; Sasi, M.; Amasaki, R.; Imai, Y.; Arisawa, M.; Takizawa S. *Electrochemistry* **2023**, *91*, 112015.
- Hisata, Y.; Washio, T.; Takizawa, S.; Ogoshi, S.; Hoshimoto, Y. *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 3708.
- Tsutsui, Y.; Yanaka, I.; Takeda, K.; Kondo, M.;

- Takizawa, S.; Kojima, R.; Konishi, A.; Yasuda, M. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 4283.
- 10) Fujiwara, M.; Fujinami, M.; Salem, M. S. H.; Takizawa, S.; Nakai, H. *J. Comput. Chem. Jpn.* **2024**, *23*, 37.
- 11) Tagami, K.; Kondo, M.; Takizawa, S.; Mase, N.; Yajima, T. *J. Fluor. Chem.* **2024**, *276*, 110294.
- 12) Sato, E.; Tachiwaki, G.; Fujii, M.; Mitsudo, K.; Washio, T.; Takizawa, S.; Suga, S. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28*, 1422.



オオハクチョウ