

未来社会創造事業 探索加速型
「共通基盤」領域
終了報告書(探索研究期間)

令和2年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名:松原 誠二郎]

[京都大学 大学院工学研究科・教授]

[研究開発課題名:簡素型 AI 支援有機合成システムによる有機分子工学の革新]

実施期間 : 令和2年11月1日～令和5年3月31日

§ 1. 研究実施体制

(1)「京大」グループ(京都大学)

① 研究開発代表者: 松原誠二郎 (京都大学工学研究科、教授)

② 研究項目

- ・自動合成経路解析システムの開発
- ・自動反応条件設定システムの開発
- ・自動合成装置の試作

(2)「NIMS」グループ(国立研究開発法人物質・材料研究機構)

① 主たる共同研究者: 袖山慶太郎 (国立研究開発法人物質・材料研究機構、チームリーダー)

② 研究項目

- ・MI によるマグネシウム二次電池電解液の設計

(3)「産総研」グループ(国立研究開発法人産業技術研究所)

① 主たる共同研究者: 矢田 陽 (国立研究開発法人産業技術研究所、主任研究員)

② 研究項目

- ・有機合成単反応の機械学習による反応適用範囲の数値化

(4)「東農工大」グループ(東京農工大学・東北大学)

① 主たる共同研究者: 山下 善之 (国立大学法人東京農工大学工学研究院、教授)

② 研究項目

- ・反応条件設定システムのフロー法への自動条件設定法の開発

§2. 研究開発成果の概要

2020 年度 11 月より着手した「簡素型 AI 支援有機合成システム」は、1) 自動合成経路解析、2) 自動反応条件設定、3) 自動合成装置の三要素が連動することにより実現する。自動合成経路解析は、導入・検討した Synthia と Scifinder-n の 2 システムを比較検討した。その結果、現時点では、前者の方が操作性と提案経路に優れており、Synthia の利用を決定した。実際、デジタル有機合成の先進国である英国での製薬会社 GSK (グラクソスミスクライン) においても、逆合成経路解析システムとして Synthia を利用するとした。2) の自動反応条件設定は、これまでも世界的に様々なシステムが提案されている。中でも MIT の Jensen, Coley 両教授が開発した Reaction Conditions Recommender (RCR: *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 1465) が評価が高かったが、2022 年 3 月に Synthia の開発者の B. A. Grzybowski が、このシステムの的中率が、40% 切るという論文を発表した (*J. Am. Chem. Soc.* 10.1021/jacs.1c12005)。本論文は、決して RCR が不適切ということではなく、3) の自動合成装置の開発と実際の合成反応を行うことの重要性を示したものと見える。本研究では、RCR の利用を続ける。3) の自動合成装置の開発においては、Cronin (グラスゴー大) が示した“Chemputor”を試作した。Cronin が Github において公開している制御プログラムをプログラミングの知識を持たない実験者が使用できるように、ビジュアルプログラミングに書き換え、実験手順の入力が極めて容易にしている。本体は、Cronin-Chemputor の性能を十分再現できるものとなったが、現時点では、エステル化・アセタール化・アミド化におい

て0.3molの実験が可能であることを示している。また、近年スイスETHのBode教授により開発されたSynpleは、反応スケールは0.5 mmol程度であるものの、Chemputorに匹敵する合成能力を潜在的には持っている。この機器も導入し、現在性能を検討している。これらのシステムを用いて、NIMSグループのマテリアルインフォマティクス(MI)手法により提案されたマグネシウム二次電池電解液物質の提案に対し、上記のシステムで判断した合成可能な分子を挙げ、実際に合成するというテストケースを実施した。23分子の提案のうち、合成可能は2分子であり、そのうち1分子を5日で届けるということができた。これらの研究をとおして、自動合成の構造的な問題点を痛感した。それは、有機分子の合成とは、分子変換を意味するので、自動合成といっても、原料を入手する必要がある。これは、部分的自動合成しかできないことを意味する。したがって、本研究の目指した「MIsに対応する自動有機合成」とは、試薬会社を含む大きな体制・仕組みが必要である。逆に言えば、試薬会社の製造現場を自動化することが、一番重要なことであり、それは、部分的自動化から着手する必要がある。この意見交換を日本の二大試薬会社とも行ったが、今後極めて重要な課題になる。

【代表的な原著論文情報】

Machine Learning that Proposes Reaction Conditions and Yields for Wittig-type Methylenation of Aldehydes with Bis(iodozincio)methane in a Flow-microreactor
Taiyo Maruoka, Akira Yada, Kazuhiko Sato, and Seiji Matsubara
Chem. Lett. **2023**, doi.org/10.1246/cl.230133

Digitization of Organic Synthesis — How Synthetic Organic Chemists Use AI Technology —
Seiji Matsubara,
Chem. Lett. **2021**, *50*, 475-481.

Ensemble Learning Approach with LASSO for Predicting Catalytic Reaction Rates
Yada, A; Matsumura, T; Ando, Y; Nagata, K; Ichinoseki, S; Sato, K
Synlett **2021**, *32*, 1843-1843.

Data-driven automated robotic experiments accelerate discovery of multi-component electrolyte for rechargeable Li-O₂ batteries
Matsuda, S.; Lambard, G.; Sodeyama, K.
Cell. Rep. Phys. Sci. **2022**, *3*, 100832.