

研究終了報告書

「機械学習を利用した有機電解合成反応の効率的最適化」

研究期間：2021年10月～2024年3月

研究者：佐藤 英祐

1. 研究のねらい

我々は有機合成化学の新しい化学反応を発見する反応開発研究に際して、電気の力を利用した「有機電解合成法」と連続送液による効率的な合成を達成する「フロー合成法」を組み合わせた電解フロー合成法の開発に取り組んでいる。電解フロー合成においては、通常の有機合成反応と比べて膨大な反応パラメーターを最適化する必要があるため、それらの条件検討に伴う数多くの実験が必要とされる。本問題を解決するため、我々は機械学習の手法に着目し、機械学習支援型の反応条件探索に取り組んだ。特に、電解フロー合成では、流速や電流値といった特有の数値パラメーターが多く存在し、これらを直接機械学習の説明変数として活用できると考えられたため、これらのパラメーターを説明変数とし、収率を目的変数とするような機械学習モデルの構築を実施した。一方で、フロー合成においては単位時間あたりの生産量（生産性）を担保することも重要であると考え、収率の他に生産性も目的変数とすることで、高い生産性を達成できるような反応条件も見出すこととした。

以上の研究においては、化学反応の条件探索に際して単一の化合物を出発原料としたようなデータ収集と機械学習モデルの構築に取り組んでいた。一方で、有機合成化学反応においては、出発原料の構造が少しでも変化した際には、異なる反応条件が最適な条件となりうる。このような化合物ごとに異なる「最適条件」を見出すためには、通常は膨大な量の実験を実施することが必要とされる。これに対して、我々はこれまで実施してきた機械学習モデルによる反応性予測を行う際に、化合物の情報を説明変数として用いれば異なる出発原料を用いた際にも、反応条件探索の実験を行うことなく、化合物ごとの最適条件を提示するような機械学習モデルを構築できると考えた。このような機械学習モデルを構築するため、化学反応に対して影響を与えるような化合物情報を説明変数として用い、これらが機械学習モデルにどのような影響を与えるのかを検証することとした。

2. 研究成果

(1) 概要

電解フロー合成における反応条件探索に、機械学習を用いることで、効率的で合理的な反応条件の提示を目的として研究に取り組んだ。

まず、carbon-Ferrier 転位反応をモデル反応として、電解フロー合成の反応条件最適化に機械学習手法の一つであるガウス過程回帰を活用した。ガウス過程回帰モデルの作成に際して、電解フロー合成特有の「流速」と「電流値」という2つの反応条件パラメーターを説明変数とし、これら二つの反応条件が「収率」に与える影響をガウス過程回帰によって評価した。その結果、流速を大きくするのに伴って収率が減少していくことが明らかとなった。この際、目的化合物の単位時間あたりの生産量（生産性）に問題が生じたため、新たに生産性を目的変数に指定してガウス過程回帰モデルを再構築した。これにより、高い生産性を達成できる反応条件を

見出すことに成功した。また、本反応条件は実際に実験を行うことで検証可能であり、確かに良好な生産性にて目的化合物が得られることが示された。

続いて、化合物情報を説明変数として用いたガウス過程回帰モデルを作成するため、カルボニル化合物のシアノメチル化反応に取り組んだ。なお、本反応も電解フロー合成によって達成される化学変換である。上記に示した carbon-Ferrier 転位反応と同様にして、流速と電流値を変化させながら目的化合物の収率を算出し、得られた結果をデータセットとした。この際、出発原料を変更しながらデータ収集を実施した。機械学習モデルの構築においては、化合物情報として還元電位などの値を説明変数として利用することで、出発原料を変更した際に反応条件が収率に与える影響の変化を観察可能とした。得られた機械学習モデルを用いて、データセットにない出発原料の反応性を予測した。反応性予測に際しては、電気化学測定によって得られた還元電位を指定してガウス過程回帰モデルをスライスし、得られた等高線図から最も良い収率で反応が進行するような反応条件を見出した。その後、得られた反応条件やその周辺領域にて実際に合成実験を行ったところ、予測された収率とほぼ同様の収率にて目的化合物を得ることに成功した。これにより、我々が取り組んでいる機械学習手法が、出発原料の異なる化学反応においても反応性を予測可能となることが示された。

(2) 詳細

本研究課題申請時、陽極酸化を触媒的に用いる Claisen 転位反応に取り組んでいた。Claisen 転位反応は、通常の化学反応条件では 200 度近い高温が必要とされる一方で、陽極酸化によって高活性化学種を発生させ、本化学種の骨格変換と分子間での電子移動を経ることで温和な条件下にて Claisen 転位反応が進行すると考えており、本反応の条件探索を機械学習によって実施する予定だった。実際に、Claisen 転位反応は進行したものの、収率向上や再現性の確保を見込むことはできなかつたため、他の化学反応を利用した機械学習支援型の条件探索を実施することとした。

そこで上記 Claisen 転位反応と同様に、陽極酸化を触媒的に用いることで進行する carbon-Ferrier 転位反応に着目した (図1)。通常の Ferrier 転位反応ではルイス酸などの添加が必要であり、また北海道大学の永木らは化学量論量の陽極酸化による Ferrier 転位反応を報告しているものの、我々は触媒量の陽極酸化によっても本化学変換が進行することを見出した。また、本反応は電解フロー系を用いた際にも比較的効率的に進行することがわかつたため、本反応における機械学習支援型の条件探索を実施することとした。

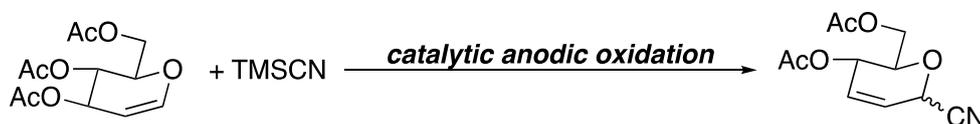


図1 触媒量の陽極酸化で進行する carbon-Ferrier 転位反応

まず、電解フロー装置を用いた carbon-Ferrier 転位における実験データの収集を行なった。今回は、機械学習を利用した条件探索を実施するため、説明変数として用いる「流速」および「電流値」の数値パラメータを変化させながら、化学反応の収率がどのように変化するかを調査した。すなわち各実験条件における目的化合物の収率を NMR によって算出し、合計 18 の反応条件下での実験結果を得た。

続いて、得られた実験結果を利用して、ガウス過程回帰による機械学習モデルを構築した。すなわち、「流速」と「電流値」を説明変数とした際の、目的変数「収率」の変化を予測するような

機械学習モデルを構築し、これを3次元の等高線図として描画した（図2(A)）。なお、ガウス過程回帰モデル構築の際には、RBF カーネルを用い、ハイパーパラメーターは L-BFGS 法によって最適化した。

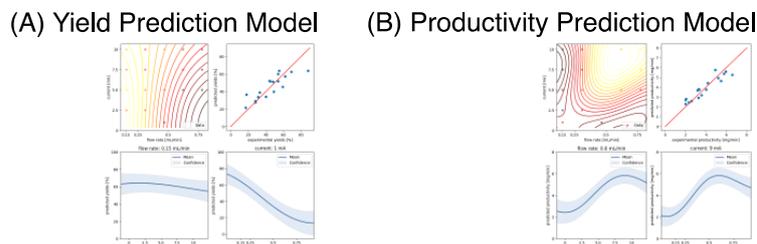


図2 Carbon-Ferrier 転位反応におけるガウス過程回帰モデル

得られた収率予測モデルより、反応条件が収率に与える影響を考察した。まず、流速を固定してモデルのスライスを行うと、電流値を変化させても収率にほとんど変化がないことがわかった。これに対して、電流値を固定して流速を変化させた際には、流速の増加に伴って収率が減少していくことがわかった。このように、構築したモデルを用いることで各種反応条件が班の性に与える影響を合理的に説明可能となった。

その一方で、流速の増加に伴って反応の収率が減少する結果は、効率的なフロー合成の観点からは好ましくないものであった。すなわち、流速の低下に伴って単位時間あたりの生産量（生産性）が低下するため、大量生産を視野に入れた際には問題となる。これを解決するため、新たに生産性を目的変数に設定し、ガウス過程回帰モデルの再構築を行なった（図2(B)）。

その結果、最大生産性を与えることが予測された反応条件を一義に決定することができた。また、この機械学習モデルにて提示された反応条件下にて、電解フロー合成を行い、実験的に予測結果の評価を行った。その結果、目的化合物の収率は中程度に収まったものの、高い生産性にて目的化合物を得ることに成功した。

単一化合物を出発原料とした際のガウス過程回帰モデルによる反応性の予測を達成したので、続いて化合物情報を説明変数に導入したモデルにて反応性の予測を行なった。すなわち、電気化学測定によって得られた還元電位や、計算化学手法の一つである DFT 計算によって導いた LUMO の軌道準位といった化合物情報を、機械学習モデルの説明変数とした反応性予測モデルの構築に取り組んだ。また、この後の研究においては新たに見出した陰極還元を駆動力とするシアノメチル化反応の条件探索を行うこととした。

シアノメチル化反応は、カルボニル化合物に対してアセトニトリルが付加する反応であり、通常は化学量論量の塩基を使用する必要がある。これに対して、我々は触媒的に陰極還元を利用するだけで、本反応が進行することを見出しており、また本反応は電解フロー装置を用いることで高収率を再現性よく実現できる反応であった（図3）。

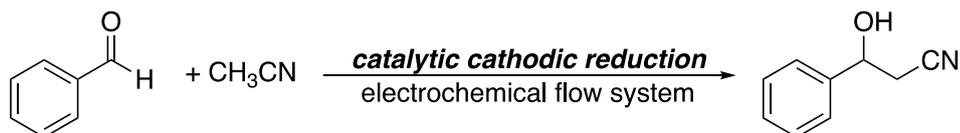


図3 陰極還元を駆動力とするカルボニル化合物のシアノメチル化反応

一方で、出発原料として用いているベンズアルデヒド誘導体の構造をわずかに変更しただけで、最も良い収率を与える反応条件が変化することがわかっていった。全てのベンズアルデヒド

誘導体に対して、網羅的な条件探索を行うことは非現実的であるが、反応性予測モデルへの化合物情報の導入により、限られた出発原料を用いるだけで、反応性が不明の出発原料を用いた際の「最適条件」を見出せると期待した。

まず、陰極還元によるシアノメチル化反応において電解フロー装置を用いた実験データの収集を行なった。電解フロー合成においては、carbon-Ferrier 転位反応の際と同様に、流速と電流値を変化させながらシアノメチル化体の収率を NMR 測定によって算出した。また、出発原料としては最も単純な構造を有するベンズアルデヒドだけでなく、ベンズアルデヒドの 4 位に電子求引基や電子供与基を有するベンズアルデヒド誘導体を用いた。合計で7つのベンズアルデヒド誘導体を用い、反応条件を変更しながら、264 の実験を実施し、得られたデータセットを用いた機械学習を行うこととした。

また、ベンズアルデヒド誘導体の性質を表現するための説明変数には、電気化学測定によって得ることのできる還元電位の他に、¹³C NMR のケミカルシフト値、DFT 計算によって算出される LUMO の準位、そして Hammett パラメーターと呼ばれる化合物情報を用いることとし、先ほど得られた実験データセットとともに機械学習モデルの構築に利用した。

得られたデータセットを用いて、ガウス過程回帰モデルを構築した。以下には、化合物の還元電位を化合物情報として採用した例を示す。流速と電流値という2つの実験条件に加えて、出発原料の還元電位を説明変数とし、シアノメチル化体の収率を目的変数とするようなガウス過程回帰モデルを構築した。構築モデルは、「流速+電流値」と「収率」の相関関係を示す等高線図が、還元電位ごとに縦に重なるような図として可視化した。

その結果、還元電位が変化するとともに良い収率を与えるような実験条件が変化する様子を観測することができた。さらに、構築モデルの検証のためにモデル構築に利用していない化合物の反応性予測を行うことで、モデルの妥当性を検証した。検証においては、還元電位が -1.87 V (vs. Fc/Fc⁺)であった 4-フェニルベンズアルデヒドを出発原料としたときの反応性を予測した。先ほど構築したモデルを -1.87 V でスライスし、得られた等高線図をもとに行うべき反応条件を見出した。実際に良好な収率を与えることが予想される反応条件、およびその周辺の条件にて電解フロー合成を行うと、実験によって得られた収率と機械学習モデルから予測された収率は良い一致を示した。これらの結果より、構築したモデルが良い予測を与えることがわかった。

3. 今後の展開

本 ACT-X 研究を通して、電解フロー合成の反応条件最適化を機械学習によって達成できた。これまでにガウス過程回帰モデルを活用することで出発原料ごとに異なる反応条件を提示することが可能であることを示した。しかしながら、本モデル構築の際には、合成化学者の視点からわかりやすい反応パラメーターだけを利用しており、そのため出発原料を変更した際にも限られた置換基だけを変更可能であるにすぎなかった。

以上を踏まえて、さらに幅広い範囲の化合物についても反応条件を提示可能な機械学習モデルを構築する。これは、化合物情報として用いている説明変数に、複雑なフィンガープリントなどを組み込むことによって達成可能であると考えている（数年以内に達成可能）。

その後、本研究のような機械学習支援型の反応条件探索によって得られた知見を、有機合成化学の発展に活かしたいと考えている。すなわち、これまでは対照実験や量子化学計

算によって提唱されてきた反応メカニズムの提唱方法として、機械学習を活用する。これまでに我々が取り組んできた反応性予測モデルは、反応条件と反応性の相関関係を合理的に説明するものであるため、説明変数としてあらゆる反応条件を導入すれば、どのパラメーターがどのような影響を与えるのかを理解することができ、これが化学反応の理解に直結する(10年ほどかけて実施する基礎研究)。本研究は、旧来の有機合成化学にも適用することで、これまで見出されてこなかった相関関係を明示することに繋がり、有機合成化学の発展に大きく寄与できる。

4. 自己評価

当初目的としていた Claisen 転位反応の条件探索には至らなかったものの、合成反応の種類を変えることで、電解フロー合成における機械学習支援型の条件探索に成功した。また、論文としては未発表ではあるものの、化合物情報の導入による基質一般性を獲得した機械学習モデルを構築し、このモデルの評価も達成した(現在論文執筆中)。機械学習支援型の有機合成化学は先行研究が非常に少ないものの、類似の取り組みは増えつつあり、発展途上の学術分野である。申請者のような実験化学者の立場から機械学習をはじめとした技術を活用することは、周辺の実験化学者への影響が大きく、波及効果が期待できる。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 1件

1. Eisuke Sato, Gaku Tachiwaki, Mayu Fuji, Koichi Mitsudo, Takashi Washio, Shinobu Takizawa, Seiji Suga, "Electrochemical Carbon-Ferrier Rearrangement Using a Microflow Reactor and Machine Learning-Assisted Exploration of Suitable Conditions" *Organic Process Research & Development* **2023**, *in press*. (Special Issue: Flow Chemistry Enabling Efficient Synthesis 2024).

電解フロー合成装置を用いる carbon-Ferrier 転位反応を実施した。本化学反応は触媒的に陽極酸化を利用することで効率的に進行した。また、フロー合成特有のパラメーターについて機械学習を用いた条件探索を行い、ガウス過程回帰モデルを構築することで、効率的に反応条件の提示を行うことができた。また、収率だけでなく単位時間あたりの生産量も目的変数として活用することで、よりよい合成プロセスへの展開も目指した。

(2) 特許出願

研究期間全出願件数: 0件(特許公開前のもも含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

第46回ケモインフォーマティクス討論会(中央大学後樂園キャンパス)

P06 ガウス過程回帰を用いたフロー電解によるシアノメチル化反応の効率的条件探索

○谷明音、國本俊平、佐藤英祐、菅誠治

優秀ポスター賞を受賞

公開

014 ガウス過程回帰を用いたフロー電解合成法の効率的条件探索

○佐藤英祐、藤井麻由、刀脇樂、谷明音、菅誠治

243rd ECS Annual Meeting (Boston, USA)

K01-2326 Machine Learning-Assisted Exploration of Optimal Conditions for
Electrochemical Synthesis Using Microflow Reactor

○Eisuke Sato, Gaku Tachiwaki, Mayu Fuji, Seiji Suga