

領域略称名：デジタル有機合成
領域番号：21A204

令和6年度
科学研究費助成事業「学術変革領域研究（A）」
に係る中間評価報告書

「デジタル化による高度精密有機合成の新展開」

領域設定期間

令和3年度～令和7年度

令和6年6月

領域代表者 九州大学・大学院薬学研究院・教授・大嶋 孝志

目 次

研究組織

1	総括班・総括班以外の計画研究	2
2	総括班・総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者	4
3	公募研究	10

研究領域全体に係る事項

4	研究領域の目的及び概要	13
5	審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	15
6	研究の進展状況及び主な成果	17
7	研究発表の状況	53
8	研究組織の連携体制	58
9	若手研究者の育成に係る取組状況	59
10	アウトリーチ活動に係る取組状況	60
11	研究費の使用状況・計画	61
12	今後の研究領域の推進方策	62
13	総括班評価者による評価	64

研究組織

(令和6年6月末現在。ただし完了又は廃止した研究課題は完了・廃止時現在。)

1 総括班及び総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数[2]
X00 総	21H05207 デジタル化による高度精密有機合成の新展開	大嶋 孝志	九州大学・大学院薬学研究院・教授	17
A01-01 計	21H05208 官能基標的触媒による化学選択性の触媒制御	大嶋 孝志	九州大学・大学院薬学研究院・教授	5
A01-02 計	21H05209 高度プログラム合成光化学	小池 隆司	日本工業大学・基幹工学部・准教授	1
A01-03 計	21H05210 電気化学分析と電気泳動—質量分析の連結を活用する化学選択的触媒的酸化反応の開発	笹野 裕介	東北大学・大学院薬学研究科・講師	1
A01-04 計	21H05211 多成分連続反応のデジタル精密制御	高須 清誠	京都大学・大学院薬学研究科・教授	1
A01-05 計	21H05212 錯体構造チューニングパラメータと選択性相関による触媒設計	安田 誠	大阪大学・大学院工学研究科・教授	1
A01-06 計	21H05213 結合交換反応の開発と機械学習最適化	山口 潤一郎	早稲田大学・理工学術院・教授	1
A02-01 計	21H05214 触媒的有機反応の自動最適化のための反応モジュール開発	菅 誠治	岡山大学・学術研究院環境生命自然科学学域・教授	1
A02-02 計	21H05215 有機合成反応の自動化を指向したフローマイクロ電解合成技術の創製	跡部 真人	横浜国立大学・大学院工学研究院・教授	1
A02-03 計	21H05216 自動最適化機能を有するフロー実験システムの迅速構築技術	外輪 健一郎	京都大学・大学院工学研究科・教授	1
A02-04 計	21H05217 フロー・電解ドミノ反応開発を加速する機械学習の実装と応用	滝澤 忍	大阪大学・産業科学研究所・准教授	3

A02-05 計	21H05219 光ラジカル反応のデジタル制御に向けた反応リアクターの開発	矢島 知子	お茶の水女子大学・基幹研究院・教授	1
A02-06 計	21H05218 精密合成を迅速に実現する全データ駆動型反応開発システムの構築	椴山 儀恵	分子科学研究所・生命・錯体分子科学研究領域・准教授	3
A03-01 計	21H05208 多様な分子構造の自動設計と有機合成反応の新規表現開発	宮尾 知幸	奈良先端科学技術大学院大学・データ駆動型サイエンス創造センター・准教授	1
A03-02 計	21H05221 データ駆動有機合成経路・反応予測モデルの構築	小島 諒介	京都大学・医学研究科・准教授	1
A03-03 計	21H05222 機械学習による複数反応条件の迅速最適化	武田 和宏	静岡大学・工学部・准教授	1
A03-04 計	21H05207 デジタル化による高度精密有機合成の新展開	松原 誠二郎	京都大学・大学院工学研究科・教授	1
A03-05 計	21H05224 予測モデル逆解析に基づく触媒自動設計技術の開発	矢田 陽	産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター・研究チーム長	2
総括班及び総括班以外の計画研究 計 18 件（廃止を含む）				

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 総括班及び総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者

研究項目：X00

研究課題名：デジタル化による高度精密有機合成の新展開

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	大嶋 孝志	九州大学・大学院薬学研究 院・教授	研究領域全体の運営・マネジメント・支援、A01 班班 長、研究支援（サポート拠点の運営、評価キットの作 成・運用）
分担	小池 隆司	日本工業大学・基幹工学部・ 准教授	連携担当、研究支援（班員へのサポート拠点としてイン ライン分析装置を組み込んだフロー光反応装置により 光反応データベース作成支援）
分担	笹野 裕介	東北大学・大学院薬学研究 科・講師	連携担当、AI 教育担当、研究支援（有機反応データベ ースの作成、電気化学分析・反応装置の管理）
分担	高須 清誠	京都大学・大学院薬学研究 科・教授	連携担当、研究支援（AI 支援逆合成解析および反応条 件予測の研究支援）
分担	安田 誠	大阪大学・大学院工学研究 科・教授	事務担当、広報担当、若手教育担当、研究支援（選択 的反応の実施結果のデータベース化および共有による 新反応開発支援）
分担	山口 潤一郎	早稲田大学・理工学術院・教 授	広報担当、情報管理担当、研究支援（未知の革新反応 データの収集およびデータの一元管理システム、デジ タル化プラットフォーム構築の支援）
分担	菅 誠治	岡山大学・学術研究院自然 科学学域・教授	A02 班班長、若手育成担当、研究支援（フロー反応の インライン測定、触媒反応用モジュール作製や電解フ ローシステムの構築）
分担	跡部 真人	横浜国立大学・大学院工学 研究院・教授	連携担当、研究支援（フロー電解合成デバイスの研究 支援）
分担	外輪 健一郎	京都大学・大学院工学研究 科・教授	連携担当、研究支援（フロー実験装置の IoT 化の支 援）
分担	滝澤 忍	大阪大学・産業科学研究所・ 准教授	連携担当（共同研究マッチング業務）、AI 教育担当（ボ トムアップ型 AI 勉強会企画・学習動画作成）、研究支 援（NMR などの各種解析機器利用支援）
分担	矢島 知子	お茶の水女子大学・基幹研 究院・教授	連携担当、研究支援（有機化学反応のデータベース作 成、共有する各種装置の測定代行・機器利用支援業 務、保守管理）
分担	榎山 儀恵	分子科学研究所・生命・錯体 分子科学研究領域・准教授	情報管理担当、女性育成担当、研究支援（ワンストッ プサポート拠点としてインライン NMR 分析活用 支援）
分担	宮尾 知幸	奈良先端科学技術大学院大 学・データ駆動型サイエン ス創造センター・准教授	A03 班班長、研究支援（新規分子構造設計と記述子計 算のためのプラットフォーム環境構築の支援）
分担	小島 諒介	京都大学・医学研究科・准教 授	AI 教育担当（AI 関連の勉強会・動画・資料作成）、研 究支援（AI モデルの提供および AI 関連の計算および

			データベース構築)
分担	武田 和宏	静岡大学・工学部・准教授	AI 教育担当、若手育成担当、研究支援 (ワンストップ型サポート拠点として、フロー型実験装置および機械学習用 WS の設置により実験と計算の両面を支援)
分担	松原 誠二郎	京都大学・大学院工学研究科・教授	情報管理担当、連携担当、研究支援 (有機合成実験データを構造化し、グラフ型データベースを作成。固体 NMR の測定を行い、触媒構造データを作成)
分担	矢田 陽	産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター・研究チーム長	AI 教育担当、研究支援 (有機化合物や触媒分子の数値表現、記述子化のためのプラットフォーム環境構築の支援)
合計 17 名			

研究項目 : A01-01

研究課題名 : 官能基標的触媒による化学選択性の触媒制御

代表／分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	大嶋 孝志	九州大学・大学院薬学研究院・教授 (R3 年 11 月より主幹教授)	研究の実施と総括、新規触媒系の開発と情報提供 (主に官能基評価キット、フロー反応)
分担	森本 浩之	九州大学・大学院薬学研究院・講師 (R5 年 4 月より九州工業大学・大学院工学研究院・准教授)	新規触媒系の開発と情報提供 (主に、ベイズ最適化、デジタル創薬)
分担	古舘 信	福岡大学・薬学部・准教授	AI 創薬の実施
分担	田上 拓磨	九州大学・薬学研究院・助教	機械学習を用いた新規触媒系の開発研究
分担	梅野 圭太郎	九州大学・薬学研究院・助教	開発した触媒反応の応用・展開研究
合計 5 名			

研究項目 : A01-02

研究課題名 : 高度プログラム合成光化学

代表／分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	小池 隆司	日本工業大学・基幹工学部・准教授	新奇光反応の開発及び光反応関連の研究統括
合計 1 名			

研究項目：A01-03**研究課題名：電気化学分析と電気泳動—質量分析の連結を活用する化学選択的触媒的酸化反応の開発**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	笹野 裕介	東北大学・大学院薬学研究科・講師	研究の実施と総括、新規触媒反応の開発と情報提供
合計 1 名			

研究項目：A01-04**研究課題名：多成分連続反応のデジタル精密制御**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	高須 清誠	京都大学・大学院薬学研究科・教授	研究の実施と総括（多成分反応、フロー反応、新反応の開発）
合計 1 名			

研究項目：A01-05**研究課題名：錯体構造チューニングパラメータと選択性相関による触媒設計**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	安田 誠	大阪大学・大学院工学研究科・教授	研究実施・統括
合計 1 名			

研究項目：A01-06**研究課題名：結合交換反応の開発と機械学習最適化**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	山口 潤一郎	早稲田大学・理工学術院・教授	研究の実施と総括
合計 1 名			

研究項目：A02-01**研究課題名：触媒的有機反応の自動最適化のための反応モジュール開発**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
-----------	-------	-------------	------

代表	菅 誠治	岡山大学・学術研究院環境生命自然科学学域・教授 (R5年4月より岡山大学・理事(教学担当)兼学術研究院環境生命自然科学学域・教授)	研究の実施と総括、フロー電解反応、機械学習
合計 1 名			

研究項目 : A02-02

研究課題名 : 有機合成反応の自動化を指向したフローマイクロ電解合成技術の創製

代表／分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	跡部 真人	横浜国立大学・大学院工学研究院・教授	研究の総括
合計 1 名			

研究項目 : A02-03

研究課題名 : 自動最適化機能を有するフロー実験システムの迅速構築技術

代表／分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	外輪健一郎	京都大学・大学院工学研究科・教授	研究の実施と総括、自動実験システムの開発、有機合成実験による性能評価
合計 1 名			

研究項目 : A02-04

研究課題名 : フロー・電解ドミノ反応開発を加速する機械学習の実装と応用

代表／分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	滝澤 忍	大阪大学・産業科学研究所・准教授	研究の実施と総括、学習データの作成(主に、フロー反応、電解反応)
分担	近藤 健	茨城大学・大学院理工学研究科・助教 (R5年9月より静岡県立大学・大学院薬学研究科・助教)	機械学習アルゴリズムの開発(主に、GPR可視化、ベイズ最適化)
分担	笹井 宏明	大阪大学・産業科学研究所・教授 (R4年4月より大阪大学・大学院薬学研究科・特任教授)	固定化触媒モジュール開発(主に、不斉触媒、高分子触媒)
合計 3 名			

研究項目：A02-05**研究課題名：光ラジカル反応のデジタル制御に向けた反応リアクターの開発**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	矢島 知子	お茶の水女子大学・基幹研究院・教授	研究の実施と総括、フロー反応への展開
合計 1 名			

研究項目：A02-06**研究課題名：精密合成を迅速に実現する全データ駆動型反応開発システムの構築**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	椴山 儀恵	分子科学研究所・生命・錯体分子科学研究領域・准教授	研究の実施と総括、新規合成反応の提案と解析
分担	鈴木 敏泰	分子科学研究所・機器センサー・チームリーダー	量子化学計算による数値化、機械学習の実施
分担	大塚 尚哉	分子科学研究所・生命・錯体分子科学研究領域・助教	有機合成実験による原料合成 自動合成装置を使った反応条件検討
合計 3 名			

研究項目：A03-01**研究課題名：多様な分子構造の自動設計と有機合成反応の新規表現開発**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	宮尾 知幸	奈良先端科学技術大学院大学・データ駆動型サイエンス創造センター・准教授	分子構造生成器の開発、有機合成反応表現の開発
合計 1 名			

研究項目：A03-02**研究課題名：データ駆動有機合成経路・反応予測モデルの構築**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	小島 諒介	京都大学・大学院医学研究科・講師（R6年4月より京都大学・大学院医学研究科・准教授）	研究の実施と総括

合計 1 名

研究項目：A03-03

研究課題名：機械学習による複数反応条件の迅速最適化

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	武田 和宏	静岡大学・工学部・准教授	複数要因最適化
合計 1 名			

研究項目：A03-04

研究課題名：データ駆動手法による素反応条件およびアウトプット予測と実証

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	松原 誠二郎	京都大学・大学院工学研究 科・教授	研究の実施と総括、新規機械学習手法の開発、自動合成システムの開発とデータベース設計と構築
合計 1 名			

研究項目：A03-05

研究課題名：予測モデル逆解析に基づく触媒自動設計技術の開発

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	矢田 陽	産業技術総合研究所・触媒 化学融合研究センター・主 任研究員 (R4 年 4 月より産 業技術総合研究所・触媒化 学融合研究センター・研究 チーム長)	研究統括と立案、触媒反応設計、機械学習、触媒合成、触媒活性検証
分担	椿 真史	産業技術総合研究所・人工 知能研究センター・主任研 究員	機械学習
合計 2 名			

3 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01-07 公	22H05327 量子化学計算と機械学習の組み合わせによる不斉 C-H 官能基化触媒の深化	令和4年度 ～ 令和5年度	吉野 達彦	北海道大学・大学院薬学研究院・准教授 (R6年6月より京都大学・白眉センター・特定准教授)	1
A01-08 公	22H05328 メカノケミカル固体有機合成のデジタル化	令和4年度 ～ 令和5年度	久保田 浩司	北海道大学・大学院工学研究院・准教授	1
A01-09 公	22H05329 パラレル最適化による拡張型化学選択的カルボン酸修飾法の開発	令和4年度 ～ 令和5年度	清水 洋平	北海道大学・大学院理学研究院・准教授	1
A01-10 公	22H05330 カルボキシル化反応のデジタル化	令和4年度 ～ 令和5年度	美多 剛	北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任准教授 (R5年4月より教授)	1
A01-11 公	22H05331 アルケニルホスホニウム塩を鍵中間体とする官能基化アルケンの統一的合成	令和4年度 ～ 令和7年度	増田 侑亮	北海道大学大学院理学研究院・助教	1
A01-12 公	22H05337 フロンティア軌道と遷移状態の機械学習によるデジタル反応デザインと選択性制御	令和4年度 ～ 令和5年度	原田 慎吾	千葉大学・大学院薬学研究院・講師	1
A01-13 公	22H05338 天然物ライブラリーと AI を利用する新奇有機触媒分子モダリティの開拓	令和4年度 ～ 令和5年度	塩見 慎也	千葉大学・大学院薬学研究院・特任助教 (R5年4月より徳島文理大学・薬学部・助教)	1
A01-14 公	22H05340 触媒制御によるカルボニル基の水素化の化学選択性逆転と反応機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	岩崎 孝紀	東京大学・大学院工学系研究科・准教授	1
A01-15 公	22H05341 MI 実装による革新的光反応の創出と高酸化度天然物の未踏逆合成戦略の提示と実現	令和4年度 ～ 令和5年度	長友 優典	東京大学・大学院薬学系研究科・講師 (R5年11月より北海道大学・大学院薬学研究院・教授)	1
A01-16 公	22H05345 フロー反応と機械学習を活用した新規高効率不均一系触媒の開発	令和4年度 ～ 令和5年度	齋藤 由樹	東京大学・大学院理学系研究科・特任助教 (R6年4月より特任准教授)	1
A01-17 公	22H05346 AI と理論計算の協奏による光駆動型および多成分型ロジウム触媒反応の開発	令和4年度 ～ 令和5年度	永島 佑貴	東京工業大学・物質理工学院・助教 (R6年6月より東京大学・大学院薬学系研究科・助教)	1

A01-18 公	22H05348 機械学習支援による古典的有機光 反応化学の革新	令和4年度 ～ 令和5年度	鷹谷 絢	東京工業大学・理学院化学 系・准教授 (R6年4月より 大阪大学・大学院基礎工学 研究科・教授)	1
A01-19 公	22H05351 有機ホウ素光触媒の開発とその機 械学習に基づく自動最適化	令和4年度 ～ 令和5年度	隅田 有人	金沢大学・医薬保健学域 薬 学系・助教 (R5年5月より 東京医科歯科大学・生体材 料工学研究所・准教授)	1
A01-20 公	22H05356 金属・光二元触媒システムにおけ るデータ駆動型高活性有機光触媒 の設計法の開発	令和4年度 ～ 令和5年度	納戸 直木	名古屋大学・物質科学国際 研究センター・助教 (R4年 8月より学際統合物質科学 研究機構・助教)	1
A01-21 公	22H05362 超原子価ヨウ素化合物のデジタル 化を活用するアミノ化の開発	令和4年度 ～ 令和5年度	清川 謙介	大阪大学・大学院工学研究 科・助教	1
A01-22 公	22H05363 分子間フラストレーションのデジ タル化が創出するアミノ酸の環境 調和型官能基化	令和4年度 ～ 令和5年度	星本 陽一	大阪大学・大学院工学研究 科・准教授	1
A01-23 公	22H05364 自在 C-H 結合官能基化を達成する 人工金属酵素のデジタル設計的開 発	令和4年度 ～ 令和5年度	大洞 光司	大阪大学・大学院工学研究 科・准教授	1
A01-24 公	22H05365 不斉アミノアルケン類の短段階合 成を可能とする前周期遷移金属の 不斉錯体触媒の開発	令和4年度 ～ 令和5年度	劔 隼人	大阪大学・基礎工学研究科・ 准教授 (R6年4月より工学 研究科・教授)	1
A01-25 公	22H05368 AI 支援によるアルケンの anti- Markovnikov 型水和反応の開発	令和4年度 ～ 令和5年度	三浦 智也	岡山大学・環境生命自然科 学学域・教授	1
A01-26 公	22H05370 データサイエンスを利用する位置 選択的かつエナンチオ選択的変換 反応の開発	令和4年度 ～ 令和5年度	國信 洋一郎	九州大学・先導物質化学研 究所・教授	1
A01-27 公	22H05375 立体配座に着目した反応性制御因 子推定法の確立とその応用	令和4年度 ～ 令和5年度	深谷 圭介	富山県立大学・工学部・助教 (R6年4月より講師)	1
A01-28 公	22H05377 新理論模擬実験データの機械学習 とフロー法による未知有機半導体 のデジタル光有機合成	令和4年度 ～ 令和5年度	池田 浩	大阪公立大学・工学研究科・ 教授	1
A01-29 公	22H05383 プログラマブル触媒の創製で拓く C-H 結合アミノ化反応の DX	令和4年度 ～ 令和5年度	野田 秀俊	公益財団法人微生物化学研 究会・微生物化学研究所・主 任研究員 (R5年4月より主 席研究員)	1

A01-30 公	22H05384 Development of SpiroBipyridine Ligands for Efficient and Selective C-H Activation	令和4年度 ～ 令和5年度	イリエシュ ラウ レアン	理化学研究所・環境資源科学 研究センター・チームリ ーダー	1
A02-07 公	22H05336 エノラートを活用するフロー合成 法の最適化と多様化合成研究へ の応用	令和4年度 ～ 令和5年度	土井 隆行	東北大学・薬学研究科・教授	1
A02-08 公	22H05353 グリーンものづくりに向けた合成 手法の機械学習最適化と化学反応 の理解	令和4年度 ～ 令和5年度	間瀬 暢之	静岡大学・グリーン科学技 術研究所・教授	1
A02-09 公	22H05357 有機化学的発見の加速を志向した マイクロフロー自動合成と機械学 習の活用法開発	令和4年度 ～ 令和5年度	増井 悠	名古屋大学・創薬科学研究 科・助教 (R6年4月より公 益財団法人乙卯研究所・研 究員)	1
A02-10 公	22H05372 デジタル手法に基づく高機能モノ リス型触媒の開発迅速化とフロー 反応への展開	令和4年度 ～ 令和5年度	三浦 佳子	九州大学・工学研究院・教授	1
A02-11 公	22H05386 高活性・高持続性固定化触媒フロ ー反応システムの開発	令和4年度 ～ 令和5年度	山田 陽一	国立研究開発法人理化学研 究所・環境資源科学研究セ ンター・チームリーダー	1
A03-06 公	22H05366 溶媒効果の定量的説明および予測 プログラムの開発	令和4年度 ～ 令和5年度	佐古 真	大阪大学・大学院薬学研究 科・助教	1
A03-07 公	22H05380 有機金属錯体触媒に対する量子化 学計算データベースの構築と物理 化学的記述子の探索	令和4年度 ～ 令和5年度	藤波 美起登	早稲田大学・理工学術院・助 教 (R5年4月より次席研究 員)	1
公募研究 計 31 件 (廃止を含む)					

[1] 公：公募研究

[2] 公募研究は研究代表者が1名で実施

研究領域全体に係る事項

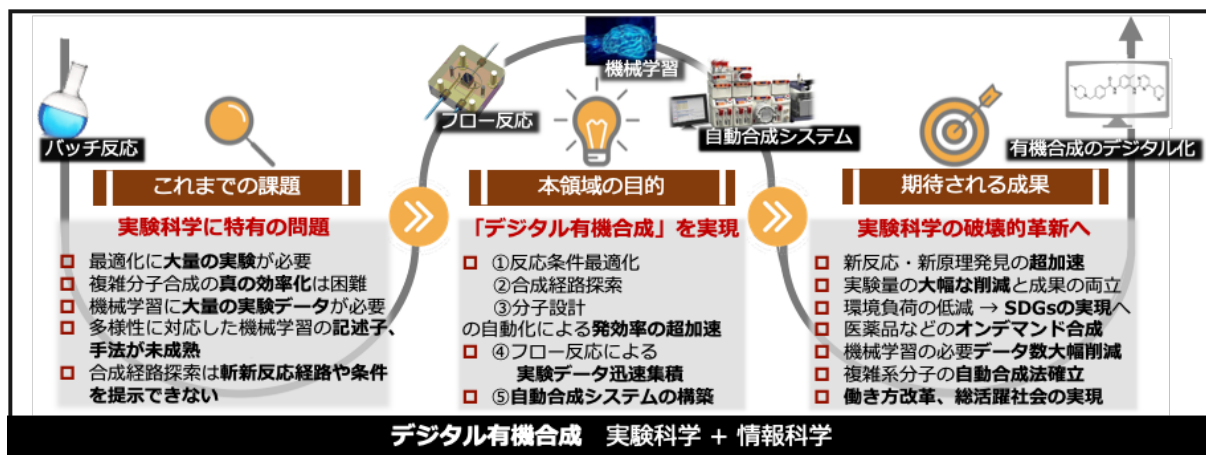
4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させる」ものであるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

【研究領域の目的】

日本の基幹産業を支える有機合成化学（全製造業の出荷額 14%、付加価値額 17%）は、安価で入手容易な有機原料から医薬、農薬、機能性材料などの高付加価値を持つ複雑な分子を創成する技術であり、現代の錬金術とも言われている。これまでに多くのノーベル賞を受賞した日本の有機合成化学は、世界をリードする立場にある。しかし、現在はデジタル化という大きな変革の波が押し寄せており、日本の有機合成化学が引き続き世界をリードするためには、この分野においてもデジタル化を進め、破壊的なイノベーションを起こすことが重要である。具体的には、有機合成化学におけるデジタル技術（実験科学と情報科学の異分野融合）の基盤を構築し、世界をリードすることが急務である。

本研究領域では、有機合成の多様性に対応した独自のデジタル化プラットフォーム（PF）を構築し、「デジタル有機合成」の核となることで、産学官が一体となった一大ムーブメントを創り出し、日本のモノづくり力向上と化学産業の継続的発展の土台づくりに貢献することを目指す。



【学術的背景と領域設定の意義】

20世紀に花開いた有機合成化学は、新規な分子変換反応、反応剤、触媒などの開発を通じて、医療の発展や高度成長を支えており、医薬、農薬、機能性材料などの高次複雑系分子が次々と生み出されたことで、人類のクオリティ・オブ・ライフ向上に大きく貢献してきた。しかし、分子変換の複雑性が増し、同時に環境調和性も求められる現在、持続可能な開発目標や国家戦略である成長戦略「エネルギー・環境」「次世代ヘルスケア」や「2050年に向けた脱炭素社会」などを指向した方法論の変革が必要である。

現代の最先端分子変換研究において、計算機の飛躍的な性能向上による量子化学計算の普及や、スーパーコンピューターを利用した複雑系の高精度シミュレーションを活用することで、開発効率の向上がなされてきた。しかし、研究開発には、依然として膨大な数のトライアル&エラーが必要であり、膨大な時間、労力、コストが費やされている。一方で、Society 5.0に向けた国家プロジェクトとして、人・モノ・知識・情報の新たな連携と新しい価値観の創造や、働き方改革が強く推進されており、多大な努力と長時間労働ありきの研究環境から超高生産性の研究環境への転換（リサーチトランスフォーメーション：RX）が求められている。

本研究領域では、これまでの実験・理論・シミュレーションの3つの科学に加え、第4の科学として注目されているインフォマティクス（情報科学）を有機合成化学分野で徹底的に活用するデジタル有機合成を推進する。具体的には、機械学習（ML）手法を駆使し、以下の3つの自動化システムを開発する：①反応条件最適化システム、②合成経路探索システム、③高次複雑系分子設計システム。これにより、革新的な基礎反応の発掘や開発効率の超加速化（10倍以上）を実現する。また、④バッチ反応からフロー反応への変換法の開発、そして⑤自律的な条件最適化ユニットを組み込んだ自動合成システムを構築し、

多段階分子変換反応に展開することで、本PFの産業的実用性も示す。これらの取り組みによって、省労力、短時間、低コストを実現し、人間知能がより創造的な作業に集中できるようになり、「データから知識へ、知識から創造へ」という変革をもたらすと期待される。さらに、従来の常識では予期し得なかった、新しい反応/選択性を見出す端緒を得る潜在性に満ち溢れている。

【研究領域の革新性と獨創性】

現在、様々な分野で人工知能 (AI) の技術に期待が寄せられ、特に生命科学や材料科学などの分野でその取り組みが加速し、大きな成果を挙げている。有機合成化学の分野でも、反応条件最適化や合成経路探索などへの ML の利用が進められつつあるものの限定的であり、いまだ未発達である。これは、ML (特に深層学習: DL) に必要なデータ数が膨大であること (>3,000 反応)、高精度な ML モデル構築には反応の本質を掴んだ特徴量が必要であること、データの精度が実験者の環境や技量に大きく左右されることなどのデータの量と質に関する問題の他に、有機合成の多様性 (分子構造・変換反応の多様さ・複雑さ) に現在の ML の手法・特徴量 (記述子) が十分に対応できていないためである。我々は、フロー合成やインライン分析手法の開発を通じて 反応デバイスの変革を行った経験から、これらの革新的デバイスがデータの量と質の問題を解決できると確信した。また、情報科学の班員は、Material Informatics、Catalyst Informatics、Bioinformatics、Chemoinformatics、反応条件最適化などの分野で、ML 研究のトップランナーであり、有機合成の多様性に適した新たな Molecular (Reaction) Description (分子・反応の記述法) と Molecular (Reaction) Generation (分子・反応の設計法) の開発も行っている。本研究領域は、17名の計画班員と31名の公募班員を中核とし、これまで遅れていた有機合成化学と情報科学の異分野融合を推進する新興・融合研究領域である。

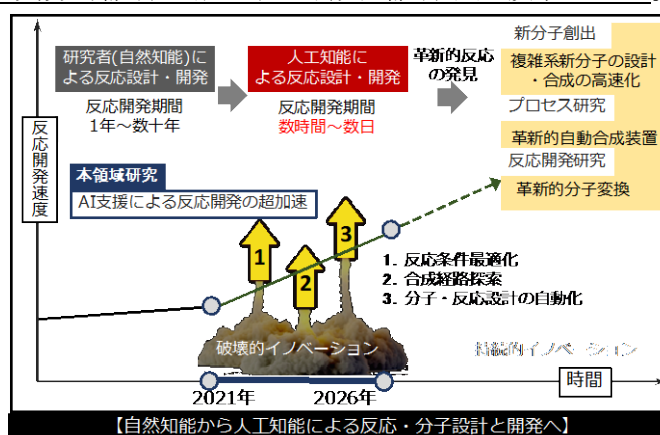
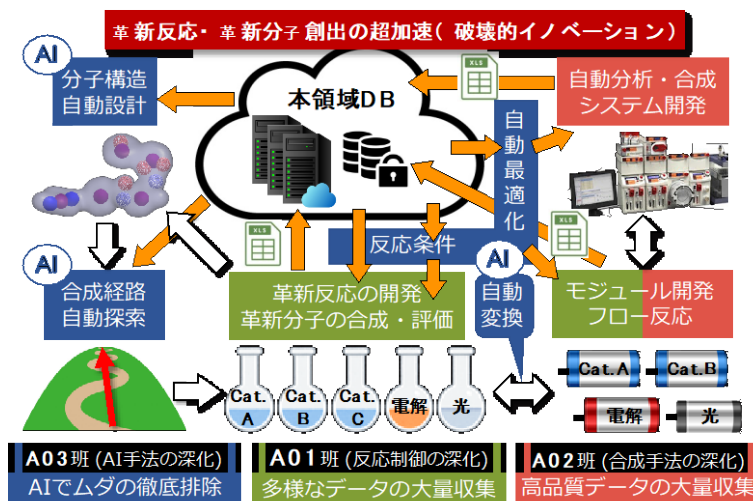
【領域設定期間終了後に期待される成果】

本研究領域が目指すものは、有機合成化学分野でのデジタル技術の徹底的な活用によって、研究手法だけではなく、研究環境を革新する RX を推進することであり、以下の成果が期待できる。

① **新学理 (反応化学) の創出**：現在の有機化学反応には、タイプの異なる様々な選択性を高度に同時制御することが求められる。従来の選択性の制御法は、基質本来の性質に依存するものであったが、本研究領域では、選択性の向上に加え、より **高難度な選択性制御** (本質的な選択性を逆転させる革新的な反応開発) の超加速化の実現が期待できる。具体的には、領域で準備した評価キットなどを活用した迅速スクリーニング手法でキラリと光る原石を見出し (0→0.1)、それを ML 手法によって迅速に磨き上げ世に送り出す (0.1→1) ことで、**革新的な反応開発 (0→1)** を実現しようというものである。

② **新学理 (プロセス化学) の創出**：「誰でも、好きな化合物を、好きなときに作れる」理想的な自動合成装置の開発は、物質科学分野に飛躍的な進展をもたらす。フロー型の合成装置は、インライン分析装置と組み合わせることで、ML に必要な実験データを正確かつ迅速に集積できる。ここに自律的な反応条件の自動最適化システムを組み込むことができれば、理想的な自動合成装置となる。我々は、これまでフロー化困難であった反応のフロー化に取り組んでおり、各フロー反応の反応モジュールを作成し、その組み合わせを変えることで、多様な化合物の自動合成が達成できると期待される。

③ **新学理 (情報科学) の創出**：現在、創薬などを主なターゲットに、機械学習を用いた合成経路探索法が開発されている。我々は、化学選択性の網羅的な情報収集を行い、それをデータベース (DB) 化することで、保護基に依存しない、より理想的 (短工程) な合成経路を提案する新たな合成経路探索システムの構築を行っている。また、合成経路だけではなく、最適な反応条件も同時に提案するシステムとすることで、次世代の医薬品として期待されている中分子医薬などの迅速合成が期待できる。



5 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(所見)

本研究領域は、時間・労力・コストがかかる職人芸的な有機合成化学に、情報科学や AI などの新手法を導入して、工程の大きな変革を目指すものであり、大学・企業を問わず、今後の日本の有機合成関連分野の発展に大きく貢献する研究提案である。本研究領域では公募研究が幅広く計画されており、広範囲の実証実験を行うことで新たな興味深い展開に結び付くことが期待されるが、特に有機合成の研究に関しては情報化に値する内容かどうかを慎重に判断する必要がある。また、フロー合成やロボット合成を合成研究の中心に据え、機械学習の経験者を充実させていることで、データの均質性が担保されている。

有機合成化学に AI を利用することは当該分野の今後の発展に不可欠であり、産業的な波及効果の大きさも認められるが、データベースの構築だけでなく新たな学理の構築や学術の変革につなげていくための道筋に工夫が望まれる。デジタル有機合成を推進することで、実験研究に多大な労力を割いてきたマンパワーを、創造的な仕事に振り分けることができれば、新規で画期的な反応を見つけ出すことができると期待する。

>データの均質性担保に関して：

機械学習 (ML) によって有機合成化学の研究を超加速するためには、ML に用いるデータベース (DB) が重要である。しかしながら、有機合成化学で一般的に入手できるデータのほとんどは、異なる方法や条件で収集されており、再現性が担保されたデータもほとんど存在しないため、データの質が低く、ML の活用の大きな障害となっている (ML の精度の低下)。そこで、分子拡散や熱移動を実験機械によって精密制御できるフロー型反応器を用い、さらにインライン分析を組み込むことで、ML に必要な信頼性の高い全実験データの迅速収集システムを構築している。すでに、計画班を中心に全国に反応情報集積サポート拠点を設置 (R03 年度) し活用している。公募班にもフロー型反応器を用いたシステムを所有している班員がおり、研究対象に合わせて適切なシステムを利用することが可能となっている。

一方、現時点では、フロー型反応器を利用できる有機合成化学反応は限定的であり、多種多様な反応に対応するためには、従来のバッチ反応による有機合成のデジタル化対応は必要である (主に A01 班が担当)。一般に、フロー反応に比べて均質性を担保することが難しいバッチ反応においても、質の高いデータを獲得し ML に用いるために、デジタル化を念頭においたデータフォーマットを領域で作成し、曖昧な表記をなくし (全てを数値化)、さらに可能な限り複数の実験を行い、必要に応じて統計的な手法を取り入れてデータを作成するように工夫している。また、基幹 32 反応を選定し、それらの反応のバッチ反応からフロー反応への変換も検討しており、フロー反応に利用できる反応を着実に増やしている。

>新たな学理の構築や学術の変革：

研究者が見出したキラリと光る原石を (0→0.1)、ベイズ最適化などの ML 手法によって迅速に反応条件最適化を行う (0.1→1) ことで、革新的な反応開発 (0→1) を実現できている。これまでの取り組みで、領域内で ML の活用は特別なものではなく、当たり前になる段階に至っている。

ML に用いる特徴量 (説明変数) としては、従来有機化学者が用いてきた物理化学的なパラメーターや、例えば Hamett 則に用いられる σ 値などとどまらず、DFT 計算によって得られる立体的、電子的なパラメーターや、Chemoinformatics に用いられる RDKit などのライブラリを利用することができる。実際に、実験結果 (例えば収率や選択性などの目的変数) とこれらの特徴量 (時に数十から数千) との関係を ML を用いて解析すると、これまで予想していない特徴量が反応を支配する主要因であることが見出されることも多い。さらに、これらの ML の結果が新たな触媒設計につながった例も出てきており、今後、触媒の特徴量の DB 化を進めることで、新たな触媒設計を加速化できると考えている。これらの成果が得られた原因として、これまで伏せられてきた (論文としては発表されていない) ネガティブデータの活用が大きく、また、有機合成に AI を活用することで、従来発想し得ない化合物に到達することができること、そして、作用機構に対する偏見のない評価がなされていることを意味しており、従来の有機合成のアプローチを大きく変革している。

ML だけで革新的な反応開発 (0→1) を行うことはできないが、ここに示した例のように、そこに化学の専門家の目を入れることで、新たな学理の構築や学術の変革を大幅に加速できることを、班員 (特に若手研究者や学生) は実体験として経験しており、後半の2年間でさらにその取り組みを増やし、成果とし

て発表していきたいと考えている。

(留意事項)

海外の研究例に対する日本発の研究の独自性が見えにくいといった意見や、世界最先端研究と比べた当該分野の日本における遅延を指摘する意見もあったため、本研究領域発の合成法など、日本発の学術・技術革新について今後更なる提案・成果を示すことが望まれる。

>対応状況

海外では主に、すでに確立された反応 (ML に利用できるデータセットが存在する一部の反応) に対して、深い考察が AI により行われているが、本研究領域では、計画班と公募班を合わせて 50 近い研究グループが存在し、多くの班員が独自の発想による多種多様な反応系を確立しており、**類を見ない多様性**が実現されている。有機化学におけるデータ駆動の取り組みには決まった確立された方法が存在するわけではなく、それぞれの班員が独自の化学構造表現手法や有機反応表現を編み出すことで、成果につながっている。領域内で「デジタル有機合成」は浸透してきたが、この分野で日本が世界をリードしていくためには、**さらに裾野を増やす必要がある**ため、後半では、**領域の外にもその活動を広げ**、より多くの研究者が「デジタル有機合成」のプラットフォームを利用できるようにしたい。また、領域総括班が進めている領域独自の DB は、有機合成化学者にとってはデータの提出が負担になりすぎず、情報科学者にとっては ML を行うために必要な情報が揃っている、絶妙のバランスを保ったデータベースフォーマットであると自負している。また、さらに簡便な手法として、**電子実験ノートを活用した自動データ抽出システム**も構築しており、世界に先駆けた取り組みである。今後は論文の投稿時に必要とされる public repository (より ML に親和性を持ったデータの提供が可能) としても活用していく予定である。

「誰でも、好きな化合物を、好きなときに作れる」理想的な**自動合成装置の開発**は、物質科学分野に飛躍的な進展をもたらす。自動合成装置は**ロボット型**と**フロー型**に大別でき、海外ではロボット型の合成装置の開発が進んでおり、実験者の環境・技術に依存しない均質性に優れた全実験データをデジタル情報として迅速に収集することが可能となっている。一方で、これらのロボット型合成装置は、価格が簡便なもので 1 億円以上と極めて高価であるため、汎用的な手法とはなり難い。一方、フロー型の合成装置は、ポンプやミキサーを変更する必要があるものの基本的には汎用の HPLC に近い構成であるため、格段に安価にシステムを構築できる。また、本領域の班員の多くは、「吉田新学術：反応集積化」、「深瀬新学術：中分子戦略」で、フラスコ型反応容器から、分子拡散や熱移動を精密制御できるフロー型反応器に置き換える**デバイスの変革**を行い、世界のフロー反応研究をリードしてきた実績と経験を有している。本領域で取り組む、様々な有機合成化学反応のフロー化も、これらの経験を有している我々だからこそ成し得るものであると自負している。

(参考意見)

デジタル合成に応用しやすい反応系とそれ以外が混在しているため、研究計画・成果の評価法に工夫が必要である。具体的には、公募研究の採択条件と件数と分野の相関あるいは情報応用共同研究成果の評価基準について、方針設定・説明が必要である

>対応状況

質の高いデータの集めやすさ、大量のデータの集めやすさという点で、バッチ反応 (主に A01 班) とフロー反応 (主に A02 班) で大きく異なるため、それぞれの手法およびテーマに応じて、正當に評価するよう工夫している。また、情報科学研究は (主に A03 班) は実験科学研究とは研究手法も研究内容も大きく異なるため、別の基準 (実験化学者との連携実績など) で評価を行っている。公募研究の採択条件と件数は、**A01 班、A02 班、A03 班を分けて公募**しており、最終的には**応募件数に比例して**、各班の採択件数が決定された。前期の公募では、A01 班に班員数が大きく偏ってしまったが、後期は公募要領も工夫し、情報科学との融合へのフロー反応の活用が浸透したため、A02 班の採択件数が大きく増えた。また、実験化学者が領域での研究を通して情報科学に精通したことで A03 班として応募するようになり、後期では、全体のバランスが取れた班構成となった。

6 研究の進展状況及び主な成果

(1) 及び (2) について、計画研究及びそれと連携している公募研究ごとに、具体的かつ簡潔に記述すること。
(一つの計画研究及び連携する公募研究で2頁以内)

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか

(2) 各計画研究で得られた成果、及びそれぞれの計画研究と連携している公募研究で得られた成果について、(計画研究・連携する公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。)

総括班 X00 の計画研究 (デジタル化による高度精密有機合成の新展開)

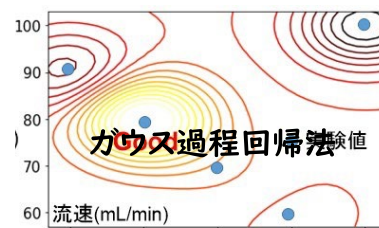
(1) と (2) をまとめて記載する。総括班は本研究領域の円滑な実施のために、戦略的研究目標の設定、研究計画の立案、機能的連携体制の構築を行っている。本研究領域は異分野融合であるため、班間の連携体制構築は特に重要である。また、構築した DB の適正な管理・運営も総括班の重要な役割である。総括班は各班の研究を統括すると同時に各班の研究支援に努め (反応情報集積サポート拠点形成に関しては 11 研究費の使用状況・計画で説明)、班を超えての情報共有を密にし、共同研究を促進するため、班間の連携強化を主導している。さらに、毎年複数回の国内・国際シンポジウムを開催し、班員間の情報共有と効率的な連携を推進し (10 アウトリーチ活動に係る取組状況で説明)、各種勉強会を通じて若手研究者の育成 (9 若手研究者の育成に係る取組状況で説明) に取り組んでいる。



研究代表者	大嶋	情報管理担当	山口、松原、矢島
班長	A01 大嶋、A02 菅、A03 宮尾	AI 教育担当	滝澤、小島、武田、矢田、笹野
事務担当	安田	若手育成担当	菅、安田、武田
広報担当	山口、安田	女性育成担当	矢島
連携担当	滝澤、松原、小池、笹野、高須、跡部、外輪、榎山		

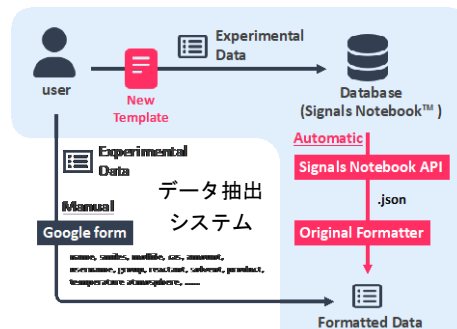
ここでは、総括班プロジェクトの中で、①ML による反応条件最適化手法の開発、②領域 DB 構築、③官能基評価キットを用いた化学選択性の網羅的データ収集に焦点を絞って説明する。

①ML による反応条件最適化手法の開発：一般的な反応条件最適化法である単変量解析は、ある要因の変数を一定値としたまま、別の要因の変数の最適値を求める方法であり、要因間の相関をすべて考慮できないことから求めた最適値が見かけの最適値となり、真の最適値を求められない場合がある。それに対し、**応答曲面法**や**ガウス過程回帰**を用いることで予想収率を可視化したり、**ベイズ最適化**を利用することで、最少学習データからマルチパラメータスクリーニングを最適化したりすることが可能である。フ



ロー電解反応など、最適化するパラメーターの数が多い場合、特にベイズ最適化は効果的である。中間評価までに、班員が実際の反応開発の現場で、日常的にベイズ最適化を利用して反応条件最適化を行うことを目標としていた。領域で実施した AI 勉強会などを通じて、Python を使ったベイズ最適化の実行環境を構築することで、実際に各班員の研究室でベイズ最適化が日常の研究の中で実施されるようになった (目標達成)。また、ベイズ最適化が容易な**連続パラメータ** (反応温度、反応時間、試薬当量など) の最適化だけではなく、**one-hot エンコーディング**の手法を用いることで、ミキサーの種類のような**離散型パラメータ**のベイズ最適化も実施できるようになった。

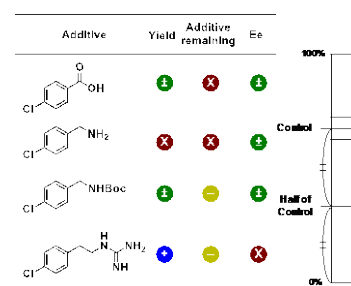
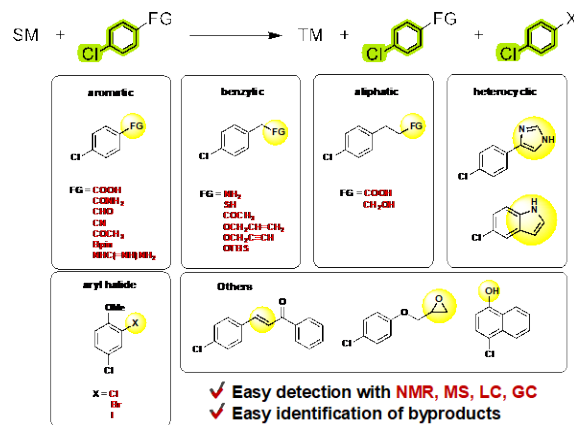
②領域 DB 構築: ML によって有機合成化学の研究を加速するためには、ML に用いる DB が重要である。一般に有機化学で用いられる汎用 DB は、ML への利用が制限されており、また、これらの汎用 DB は発表論文・特許からデータを収集するため、論文作成時に不必要と判断されたデータが含まれないこと、反応の再現性が担保されたデータがほとんどないこと、データの精度が実験者の環境や技量に大きく左右されるため大きな誤差を含んだデータであることなどの問題がある。そこで、ML への利用に最適化した領域独自の DB の構



築を行うことを最終目標とし、中間評価までに DB のフォーマットの策定、DB の利用環境の構築、班員からデータを集積するシステム構築を行うことを目標とした。これまでに、それらは全て達成し、現時点で **2 万件以上のデータを集積している (目標達成)**。データ入力法としては、Google Forms を利用する方法に加え、**電子実験ノート**を活用したデータ抽出システムも構築しており、**ボタンをクリックするだけで、データの抽出が行える環境構築を完了した。**各班員から提出されたデータは、班ごとに取りまとめ一つのスプレッドシートデータとし、データキュレーション (総括班) を行なったのち、領域 DB に蓄積していく仕組みである。領域の**合成反応クラウドデータベース**は AWS クラウド上に構築しており、キーワード検索だけではなく、**構造式検索**も可能であるため、情報科学者だけではなく、有機合成化学者にとっても使いやすいものとなっている。



③**官能基評価キット**を用いた**化学選択性の網羅的データ収集**：領域独自の特色あるデータの DB 化も進めている。天然物や医薬品を反応原料に用いる **Late-Stage Functionalization** (合成終盤での官能基変換) の触媒反応の開発の鍵となる、**化学選択性の網羅的データ収集を容易に実施可能なシステムを構築すること**を中間評価までの目標とした。同一化合物内に複数の官能基を有する医薬品などの複雑化合物を効率的に合成するためには、**化学選択性の正確な情報収集が重要である。**しかし、論文情報にはネガティブデータや未検討の官能基に対するデータがない場合が多く、データの網羅性に課題を残している。そこで、幅広い反応に適用可能な化学選択性の評価法を開発し、正確かつ網羅的な DB を作成することとした。我々は、Goriusらの手法を参考に、医薬品や天然物の合成中間体に多く見られる代表的な官能基を 26 種類選定し (26 化合物のうち 4 化合物は合成が必要であったが、A02 間瀬によって**フロー反応による大量合成**が実施されている)、独自の**官能基評価キット**を作成した。本キットの化合物を対象とする反応に添加し、収率や添加剤残存率などへの影響をデータ化することで、化学選択性の情報を簡便かつ網羅的に収集できる。我々の手法の特徴は、*p*-chlorophenyl 骨格を母骨格とすることで、添加剤の残存率や副生成物を NMR や LC-MS などで容易に測定可能なこと、**統計的手法**を用いることでデータの正確性を担保していることである。これまでに 25 の班員に評価キットを配布し、40 の反応に対して実際に評価を実施している (目標達成) また、本評価を行うことで**予期せぬ現象 (右図 ●+ の収率の向上などの正の添加効果)** も見出发見されており、**新規選択性制御法の原石発掘や新制御因子の発見を「偶然から必然に」するシステム**を構築できると考えている。今後この評価データを逆合成解析プログラムに組み込むことで、官能基の保護・脱保護の工程を極力排除した魅力的な合成ルートを提案できると考えている。



計画研究：A01-01 大嶋（官能基標的触媒による化学選択性の触媒制御）

（1） 設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

高度に官能基化された高次複雑系分子の合成には、複数存在する官能基 (FG) の反応性の制御 (化学選択性の制御) が極めて重要である。そこで本計画研究では、革新反応の開発に機械学習 (ML) を徹底活用 (実験科学と情報科学の異分野融合) することで、**化学選択性の触媒制御 (特に選択性の逆転) 法開発の超加速**を実現し、その基礎となる**官能基標的触媒を網羅的に創出**することを目的として検討を行っている。

具体的には、以下の①～⑤の検討を行っている。

- ①ML (ベイズ最適化等) による反応条件最適化の超加速、②官能基評価キット活用による化学選択性の網羅的データ集積、③ML による新反応制御因子 (新原理) の顕在化、④ML によりデザインされた革新分子の合成と評価、⑤開発した革新反応の反応モジュール化とフロー反応での活用

①～⑤それぞれの**目標と成果の概略**を以下に述べる (具体的な研究成果は (2) に記載)。

①中間評価までに研究室員全員が ML を用いて反応条件最適化を実施する環境整備を行い、それぞれの研究において実際にベイズ最適化等を用いて検討を行うことで、どのような場面で ML が威力を発揮するのか、どのような ML がより精度の高い情報を提供できるのかなどの情報収集を行うことを目標としていた。まず、研究室全員が DFT 計算と ML をそれぞれが実施できるように環境構築を行なった。続いて、バッチ反応およびフロー反応に対して、種々の ML 手法を用いて検討を行ったところ、連続変数が少ない場合は**応答局面法**が、連続変数が多い場合は**ガウス過程回帰法**が効果的であった。一方、**離散型パラメータ**の最適化は困難である場合も多いことが分かり、新たな ML 法の開発に取り組んでいる。

②中間評価までに、総括班のプロジェクトである**官能基評価キット**による化学選択性の網羅的データ集積の仕組みを構築することを目標としていた。実際に、添加剤として利用する 26 の化合物を決定し、それらの大量供給法を構築 (市販されていないものは合成) した。精度の高いデータを集積するために、**統計的手法**を用いるワークフローを構築した。そして、実際に 15 の反応に関する評価をすでに実施しており、そこから正の添加効果などの興味深い結果も得られている。

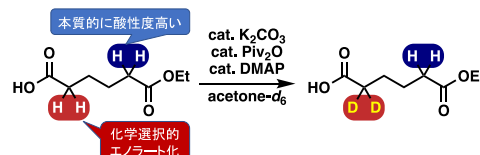
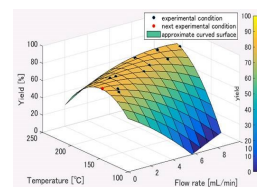
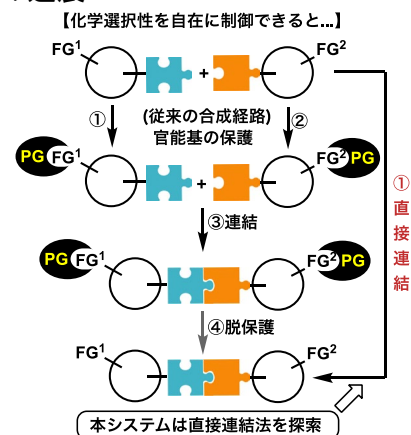
③ML に用いる特徴量として、有機化学者が汎用するもの (例えば HOMO や LUMO のエネルギー、電子密度、ダイポールモーメント、Hamett の σ 値、極性官能基の数) を用いると、結果を理解しやすいが、化学者の予想を超える結果は得られにくい。そこで DFT 計算や RDKit などを利用した膨大な数の特徴量をそのまま用いる、あるいは次元削減を行った後に ML を行うなど、様々な手法を検討したところ、**予期せぬ因子**が収率や選択性を制御する**主要因**であることを見出した。今後、なぜそれらの因子が重要であるかなどの機構解明を目指し、**反応機構解析**を行う予定である。

④中間評価までに、不斉触媒の構造最適化と創薬リードの創製に、ML を活用する環境整備を行うことを目標としていた。不斉触媒の構造最適化に関しては、DFT 計算によって得た特徴量を用い、初期検討の結果からベイズ推定によって次に検討すべき触媒を提案するシステムを構築した。創薬リードの創製に関しては、市販医薬品および新たに合成した誘導体の構造活性相間の結果から、活性を維持したまま新たな構造を提案する**深層学習 (DL) 手法**の開発を行った。

⑤中間報告までに、いくつかの触媒反応の反応モジュール化を行い、フロー反応の検討を開始することを目指していた。実際に、Pd 固相担持触媒のモジュール化とアリル化反応のフロー反応の検討、そして、Zn 固相担持触媒のモジュール化とエステル交換のフロー反応の検討を実施している。

（2） 得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

○ **カルボン酸の化学選択的重水素化反応 (①)**: 先に、[Fe]と[Na]からなる**協奏機能触媒**を用いることで、カルボン酸のジエノール化を触媒的に進行させることに成功していたが、**基質一般性に制限**があった。そこで、新たに K_2CO_3 、 Piv_2O 、DMAP というありふれた試薬からなる三元系の触媒システムを用いることで、より幅広い基質に対し温和な条件で触媒的にエノール化することに成功し、さらにより酸性度の高いエステル存在下でのカルボン酸選択的な α -重水素化反応を達成した (*Nat. Synth.* 2022, 1, 824)。さらに、アミドとエステルの触媒的 α -重水素化反応の開発にも成功し、ここでも、より酸性度の高いエステル存在下に、アミドを化学選択的に α -重水素化する



ことに成功した(*manuscript in preparation*)。

○ 官能基評価キット活用による化学選択性の網羅的データ集積 (②、③) : 総括班のプロジェクトとして構築した官能基評価キットを用い、Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応、不斉 Proline-Aldol 触媒反応、カルボン酸とアミンの縮合反応、Sc(OTf)₃触媒による *N*-無保護ケチミン合成反応(*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, *96*, 465; BCSJ Award 受賞)、Proline 触媒による α,β -不飽和アミノ酸合成反応(*Precis. Chem.* **2024**, *2*, 14)、アミド結合切断反応(*Front. Chem.* in press)の評価を行った。実際に評価キットを用いて検討を行ってみると、一般的に考えられてきた化学選択性と異なる結果が得られる場合も多く、また、不斉 Proline-Aldol 触媒反応とアミド結合切断反応では、**添加剤による顕著な正の添加効果**が見出され、新たな反応系の開発に繋がった。また、*N*-無保護ケチミン合成反応の検討から、これまで報告例のない新たな求核剤を見出すことに成功した。さらに 9 反応の評価をすでに終えており、引き続き多種多様な反応に対して評価を行う。

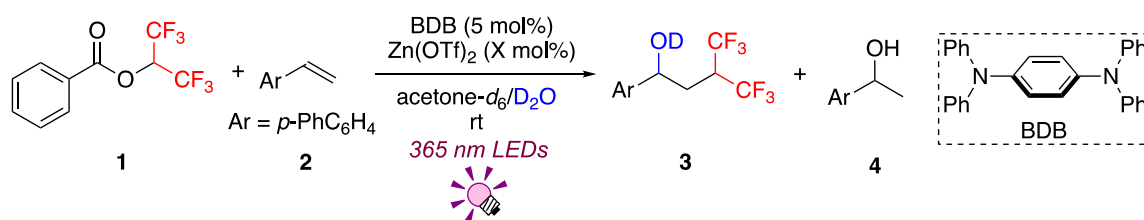
計画研究 A01-02 小池（高度プログラム合成光化学）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

励起種やラジカル種などの高反応性化学種を簡便に発生できる光反応プロセスは、熱エネルギーでは困難な反応を実現できるため、革新的な分子変換法の鍵プロセスとして期待できる。しかし、高エネルギー状態の化学種を効率よく合成反応に活用するためには、適切な熱反応プロセスを組み込んだ光反応システムの精密なプログラム化が不可欠である。また、革新的な反応系を実用的な化学合成システムへ進化させることも重要な課題である。本計画研究では、①金属触媒と光触媒の協同作用触媒系に関して、複雑な反応条件最適化プロセスを機械学習支援で効率的に進めるとともに、新奇分子変換反応開発へと展開する。また、連続フローによる自動合成を指向した反応のモジュール化として、②アルケン類の光触媒的異性化反応のフロー化を進める。中間評価実施時までに、①協同作用触媒系に対してベイズ最適化を適用し、重要な反応条件パラメータを顕在化させる。②熱力学的に不利なアルケン異性体の立体選択的合成をフロー反応系で実施し、スケールアップ合成へ展開する。

（2）得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

① ルイス酸・有機分子光触媒協同作用系の機械学習支援による融合を経た新パーフルオロアルキル化エステル結合は、アルコールから簡便に誘導可能で、天然物や高分子材料においてもみられる一般的な官能基である。本研究者は、エステルを起点とする分子変換法の開発は、新物質創製や資源循環において鍵となる反応技術であると考え研究に取り組んでいる。最近、三級アルキルベンゾエートに、高い還元力を有する BDB (1,4-bis(diphenylamino)benzene)存在下、紫外光を照射するとエステル結合の炭素-酸素単結合が切断され、アルキルラジカル種が発生することを見出した。適切なアルケン類が存在すればアルケンへの radical-polar crossover 型の付加反応が可能である (*ChemCatChem* **2023**, *15*, e202201311.)。



entry	[1]/M	[2]/M	[Zn(OTf) ₂]/M	time	NMR yield of 3/%
1	0.331	0.232	0	24 h (4 h)	63% (0%)
2	0.357	0.223	0.0198	2 h	47%
3				4 h	73%
4	0.347	0.235	0.127	2 h	53%

5	0.190	0.382	0.02	2 h	
6	0.224	0.350	0.0258	2 h	75%

training set

Bayesian optimization

図1 ルイス酸・有機分子光触媒協同作用系に対するベイズ最適化

本光触媒系を二級アルコール由来のエステル類へと展開するために反応条件の検討を開始したところ、ルイス酸である Zn(OTf)₂ の添加が効果的であった。そこで、本系に対して、ベイズ最適化 (A02 班 滝澤グループと共同研究) を適用した (図1) と、entry 5 と 6 に示すようにアルケン 2 の濃度をエステル 1 の濃度より増加させると生成物 3 の収率が顕著に増加することを見出した。一方で、本反応条件で 3 の単離を試みたところ、予期しなかった芳香族アルケンの水和生成物 4 が副生していることが分かった。実際に、本光触媒系で 2 のみの反応を行うと 4 が良好な収率で得られた。3 と 4 の分離は難しく、精製過程で収率を損なわれることがわかった。この知見を活かし、エステル 1 をアルケン 2 に対して過剰量用いる条件を、様々なパーフルオロアルキルベンゾエートに適用すると対応するラジカル的パーフルオロアルキル化反応を開発できた。また、官能基評価キットによるパーフルオロアルキルラジカル種の官能基許容性も調査した (*manuscript in preparation*)。ベイズ最適化による協同作用触媒系の反応条件最適化を効率良く行えただけでなく、機械学習支援で得られた結果を精査することで新奇なアルケンの還元的水和反応を見出すことができた。

② 光触媒を用いた熱力学的に不利なモノフルオロアルケン異性体の立体選択的の合成

モノフルオロアルケンは、アミド官能基の生物学的等価体として知られる。また、モノフルオロアルケン構造を有する有用な生物活性分子が知られることからその立体選択的の合成法の開発は近年注目されている。本申請者は、*gem*-ブromoフルオロアルケン **5** に注目し、三重項エネルギーの大きなイリジウム光触媒を用い、そのエネルギー移動により熱力学的に不利な異性体を選択的に得ることに成功した。選択的に得られた異性体は精製することなく、つづく遷移金属触媒によるクロスカップリング反応に適用可能で、立体選択的にモノフルオロアルケン **6** を合成することが可能である (*manuscript in preparation*)。図2にしめすようにフロー装置へ適用することで触媒量の大幅な低減や、スケールアップが実現できた。イリジウム光触媒は後続のカップリング反応を阻害しないため、反応モジュールとして有用な反応系であると期待する。

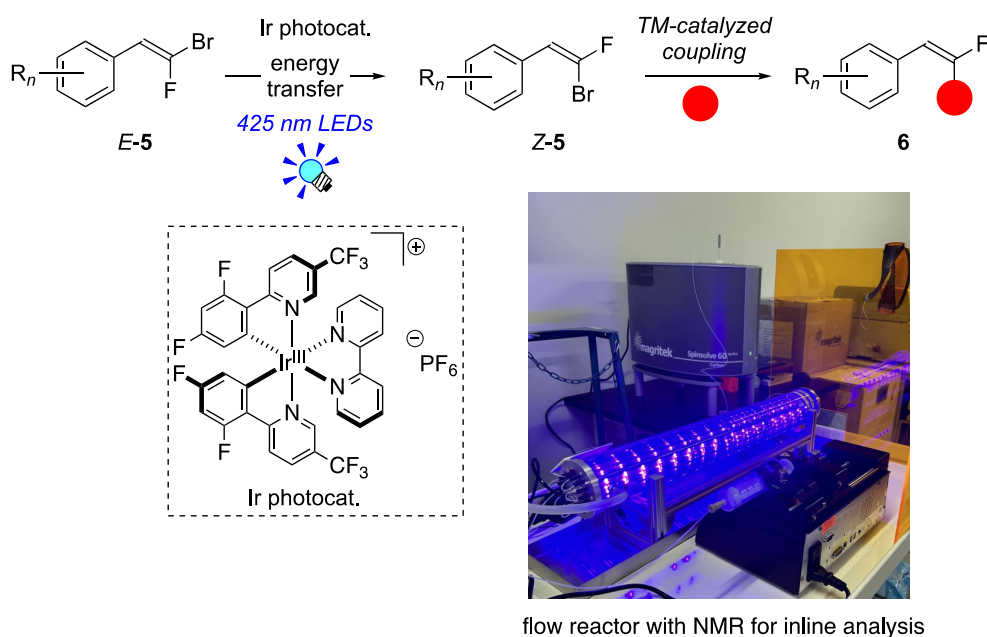


図2 フルオロアルケンの光異性化と立体選択的フルオロアルケンフロー合成

(連携する公募研究)

光反応研究を実施する公募研究グループと光反応のフロー化を進めた。研究室所有の大型のフロー装置をワンストップで使用できる体制を構築するとともに、小型のフロー装置の貸し出しを希望した班員に、シリンジポンプ用のコネクタとミキサーを組み合わせたものを準備した。

計画研究 A01-03 笹野（電気化学分析と電気泳動—質量分析の連結を活用する化学選択的触媒的酸化反応の開発）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

本研究では、以下を目的とした。

（目的1）ニトロキシルラジカル触媒を用いるアルコール酸化反応、第三級アミン酸化反応、アルケン酸化反応を題材として、基質、触媒、反応条件の三要因が反応の収率および選択性に与える影響を精密に体系化して理解する。

（目的2）高度な選択性を有する第三級アミン酸化反応とアルケン酸化反応を開発する。

（目的3）ヒドラジン/ヒドラジールラジカル/ジアゼニウム塩触媒を用いる酸化反応を開発する。

これまでの進捗状況は以下の通りである。

（1）ニトロキシルラジカル触媒的アルコール酸化反応のデータベース構築と収率予想システムの開発
ニトロキシルラジカル触媒的アルコール酸化反応について、研究室に蓄積されていた反応と論文として公開されている他研究室の反応のデータを抽出し、合計 700 反応以上のデータセットを作成した。次に、データのキュレーションと収率予測システムの開発に取り組んだ。機械学習で一般的な手法をいくつか用いて収率予測システムを構築した。しかしながら、どれも予測精度が不十分という結果であった。今後はアクティブラーニングの手法を用いてデータベースを再構築する予定である。

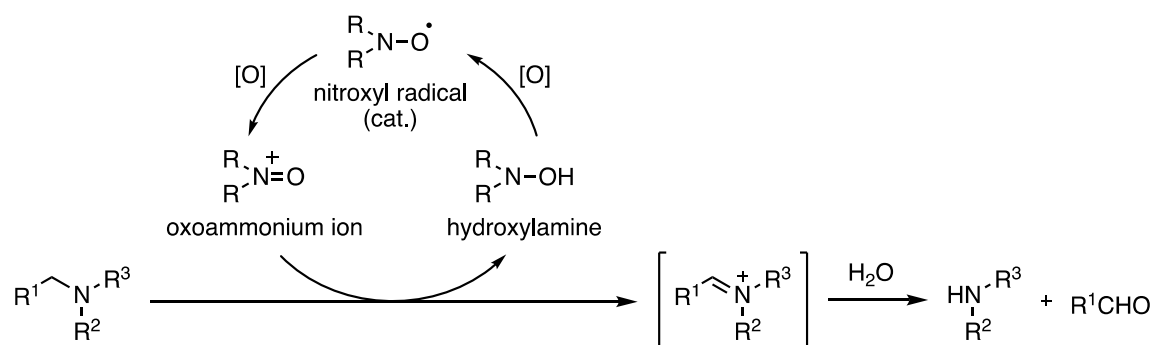
（2）第三級アミンの空気酸化的脱アルキル化反応の開発

トリエチルアミンと電子求引基をもつアザアダマンタン型ニトロキシルラジカルをモデル基質として、サイクリックボルタンメトリーを用いた反応解析を行った。その結果、触媒的な酸化反応を示唆する電流が発生することが明らかとなった。

サイクリックボルタンメトリーは生成物に関する情報を与えないため、トリエチルアミンに対して電子求引基をもつアザアダマンタン型のオキソアンモニウム塩を化学量論量作用させて、生成物をキャピラリー電気泳動—質量分析を用いて評価した。その結果、第三級アミンの酸化的脱アルキル化反応が進行することが明らかとなった。

上記反応の合成化学的有用性を明らかにする目的で、化学量論量のオキソアンモニウム塩を用いる第三級アミンの酸化的脱アルキル化反応の検討を行った。大量に調製可能なオキソアンモニウム塩を用いて、常温、緩衝液中という穏和な条件で、様々な第三級アミンの酸化的脱アルキル化反応が進行することを明らかにした。基質適用性の検討の結果、ベンジル基に優先してアルキル基が切断されるという興味深い化学選択性に関する知見が得られた。

上記反応を触媒的反応に展開した。これまでに研究代表者らが開発したニトロキシルラジカル触媒的アルコール酸化反応を基盤とした検討の結果、常温、常圧の酸素をバルク酸化剤として用いる条件で第三級アミンの酸化的脱アルキル化反応が進行することを明らかにした。



続いて、上記の検討で見出した最適反応条件における基質適用性の検討を行った。本反応条件は、シリルエーテル、エステル、カルバメートを許容した。また、ベンゼン環上にメトキシ、メチル、クロロ、メトキシカルボニル、シアノ基をもつベンジルアミン類においても高収率で反応が進行し、本反応条件の高い官能基許容性が確認された。本条件において、シクロプロピルメチル、シクロヘキシル基の脱アルキル化も収率良く進行した。上記の反応条件では低収率にとどまった基質については、さらに詳細な反応

条件の最適化を行い、より低い溶液濃度、加熱条件にてより高い収率で反応が進行することを見出した。この条件では、脱メチル化や脱エチル化された第二級アミンを収率良く得ることができた。また、本反応条件を複雑な構造をもつアルカロイドに適用し、良好な収率で対応する第二級アミンが得られることを明らかにした。

開発した第三級アミンの空気酸化的脱アルキル化反応の反応機構解析を行った。具体的には、(1) サイクリックボルタンメトリーによるニトロキシラジカル触媒と第三級アミンの酸化電位の比較、(2) シクロプロピルアミン基質を用いたラジカルクロック実験、(3) 種々の置換基を有するベンジルアミン基質を用いた Hammett プロットの作成、(4) ベンジルアミンのベンジル位を重水素化した基質を用いた速度論的同位体効果実験、の 4 つの実験を行った。その結果から、本反応の反応機構は基質によって異なり、SET-HAT 機構またはプロトン引き抜き機構のいずれかで反応が進行していることが示唆された。続いて、本研究で開発した第三級アミンの脱アルキル化反応におけるイミニウムイオン中間体の有用性拡張を企図して、イミニウムイオン中間体へのシアノ化物イオンの付加反応を検討した。その結果、アトロピン誘導体のシアノ化反応が高収率で進行する条件を見出した。

(3) ヒドラジラジカルの合成検討と安定テトラゼンラジカルカチオン塩の発見

当初の研究計画では、ヒドラジラジカル触媒を用いる酸化反応を開発する予定であったが、当初設計したヒドラジラジカルの合成の成功には現在のところ至っていない。しかしながらその合成の途上で、安定テトラゼンラジカルカチオン塩世界初の単離・構造決定に成功し、その触媒活性を明らかにした。

(2) 得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

(計画研究)

A02-2 跡部 真人 教授

「ヒドラジラジカルの合成検討と安定テトラゼンラジカルカチオン塩の発見」において、安定テトラゼンラジカルカチオン塩を予期せず発見した当時、テトラゼンの酸化還元特性と酸化触媒活性は全く不明であった。そこで、これらの情報を迅速に集める目的で、跡部教授との共同研究を実施した。サイクリックボルタンメトリーを用いて、テトラゼンが 2 電子の可逆的な酸化還元特性を示すことを見出した。また、テトラゼンを触媒として用いる電解酸化条件で高収率でアルコール酸化反応が進行することを明らかにした。

A03-1 宮尾 知幸 准教授

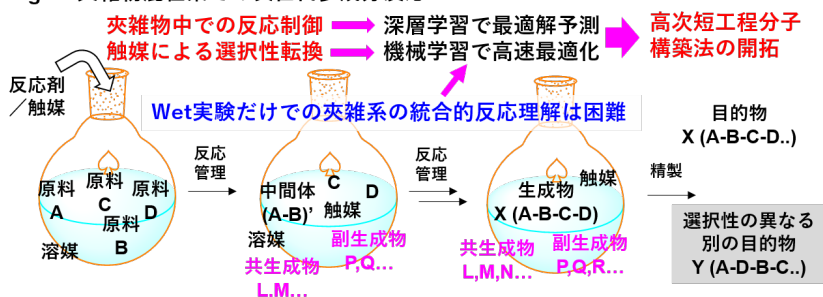
「ニトロキシラジカル触媒的アルコール酸化反応のデータベース構築と収率予想システムの開発」については、宮尾准教授との共同研究で行った。反応データの収集は笹野 G で行い、データのキュレーションと収率予想システムの構築は宮尾 G で行った。

計画研究 A01-04 高須（多成分連続反応のデジタル精密制御）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

多成分反応やフロー反応において、原料を秩序よく連続的に反応させるためには、複数の原料・反応剤・中間体・添加剤・共生成物（廃棄物）の複雑夾雑系で連続反応を統合理解することが必須である(Fig. 1)。本計画では、多成分連続反応で生じる反応夾雑物によって引き起こされる収率・選択性の頭打ちという課題について、膨大なウェット実験による反応最適化だけに依らない条件最適化法の確立および、実験者の経験と勘というアンコンシャス・バイアスを排除するためのインフォマティクス（情報科学）との融合を行うこととした。ここで得られる知見を基盤に、夾雑物混合系での多成分連続反応を理解し、条件最適化の精度・確度・速度向上および新反応創出を目指すこととした。研究開始時点において4つの探究課題を設定し、中間評価時までのマイルストーンを以下のように設定した。それぞれについて、中間評価時までの進展状況も併せて記載する。

Fig. 1 夾雑物混在系での次世代多成分反応



① 夾雑物混在での AI 支援による反応予測・統合理解

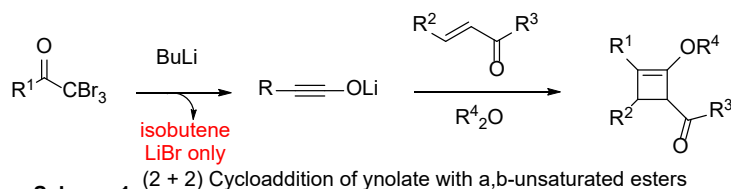
研究計画 素反応に含まれる基質・反応剤以外の化合物が、反応収率にどのように影響を及ぼすか、深層学習による反応条件予測モデルの構築を計画した。中間評価時までに、4～5つほど反応条件パラメーターで精度の高い予測モデルの創出が可能かを明らかにすることとした。

進展状況 初段階において必ずしも構造決定されていないデータベース未収録の中間体や副生成物の影響を考慮することは困難と考え、モデルとして素反応の5つの独立条件（触媒、溶媒、共溶媒、添加物、温度）をパラメーターとし化学収率を出力する反応条件予測モデルの構築を目指した。大規模反応データベース(Reaxys: 約 860 万反応)を用いて、Multi-layer perceptron（深層学習方法のひとつ）などを用いて学習を行ったが、望むような予測結果は得られなかった。再起学習モデルなども検討したが、予測性能は向上しないことが明らかになった。反応データベース収録の反応様式のかたよりが大きいことと、記載データの不備などが大きく影響していることが原因と結論付け、反応予測モデル開発の検討は、残念ながら一時とん挫している。今後は、本学術変革研究で構築中の質の良い反応データベースを用いるモデル構築を再検討する予定である。また、小規模データベースを用いた機械学習を試みることも予定している。

② 夾雑物混在での多成分反応の実現

研究計画 複数（目標は 4 以上）の異なる反応機構の単段階反応を組合わせた夾雑物混合系での多成分反応の設計を検討し、AI 支援の多成分反応の実現性を検証することを計画した。中間評価までに、多成分反応による官能基化シクロブテンの新規合成法の開発が可能か明らかにするとともに、その後の機械学習用のデータ取得も念頭にフロー反応の構築の達成も計画した。

進展状況 リチウムイノラートを原料とする (2 + 2) 環化付加でシクロブテンを与える多成分反応の検討を行った (Scheme 1)。従来のイノラート調製法では、共生物（アルコキシド）が目的の反応を阻害することを明らかにした。トリブロモメチルケトンを出発物とする独自のイノラート調製法を開発し、バッチ反応で多置換シクロブテンを中程度～高い収率で与えることを見出した (Org. Lett. 2024, 24, 1896)。



次に、調製済みのイノラートからシクロブテン構築までの3成分連続フロー反応の条件検討を行った。ミキシング方法、滞留時間、基質当量、反応温度などのパラメーターを詳細検討した結果、極めて短時間でバッチ法を超える反応収率で目的物を得ることに成功するとともに、反応操作の簡便化も実現した。さらにイノラート調製も組み込んだ4成分反応の実現にも成功した。機

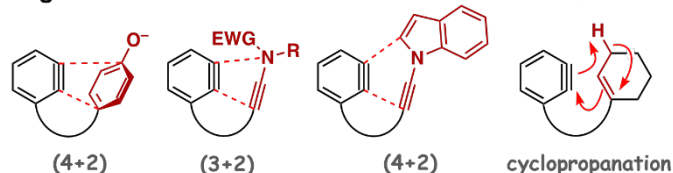
械学習用のデータベース構築も行っている。また、この他にもいくつかの多成分反応の検討も実施中である。今後、フロー条件の確立、データベース用の反応データの整理を目指す。

③分子軌道計算と深層学習の組合わせに基づく新反応の探索

研究計画 将来的に DFT 計算と機械学習・深層学習をハイブリッドし、従来にない未知の選択性や反応を提案できるプログラムの開発を目指している。中間評価までに、化学反応経路自動探索プログラム「GRRM」を利用した新反応開発を計画した。同時に、デジタルに頼らない（従来型の）の新反応創出も並行して検討することとした（デジタルとアナログの競争、共創、協奏を目指すため）。

進展状況 ベンザインの分子内反応を足掛かりに、GRMM を利用して従来にない様式の(3+2)環化付加反応が可能か探索した。その結果、イナミドとベンザインの分子内反応をデザインし、反応が進行することを実証した (Fig. 2)。さらに、計算科学的にピラジカル経路の反応機構を提唱するに至った (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *61*, e202300704)。さらに、イナミドをインドリルアルキンに変えると、さらに異なる様式の反応を見出すに至っている。すなわち、GRMM で未知の反応選択性を予言しうることをこれらの結果は明確にしており、機械学習を組み合わせることでさらに加速度的に未知の選択性や反応を産み出すことを予言している。これらの多成分反応化・連続反応化についても検討を加えている。

Fig. 2 ベンザインの分子内反応を利用した新反応開発



✓分子間反応では見つけられてこなかったユニークな反応性
✓GRRMを活用した反応解析

④夾雑物混在反応の適用拡大

研究計画 上記の知見をもとに、タンパク・糖鎖・核酸などの中分子～高分子でのピンポイント化学修飾への展開を計画している。ただし、これは中間評価後の計画であり、現時点ではほとんど検討していない。

(2) 得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

計画研究 A02-03 (外輪健一郎教授) Scheme 1 に示したイノラートのフロー反応において、より簡便かつ正確に反応データを取得するための中間体の in line 分析および自動反応化の検討を共同で開始している。現在までに、react IR または react ラマン分析を利用した in line 分析でリチウムイノレート中間体の変換収率および安定性の評価を検討している。また、シリンジポンプや温度制御装置に raspberry Pi (IoT のための小型コンピュータ) を搭載した反応システムを設計し、予備試験を開始したところである。現在までに初期的データの取得に成功した。

計画研究 A03-2 (小島諒介講師) 小島、高須を含む共同研究チームでデータ駆動型逆合成解析プログラム RetReK を報告 (*J. Chem. Inf. Model.* **2022**, *62*, 1357) しており、有機合成においてより実践的に利用できるように改良を加えている。小島はプログラムの改良・開発を担当し、高須は逆合成の knowledge をプログラムに組み込む支援を担当している。human in the loop (HITL) という手法を用い、有機合成化学者が逆合成解析の際に行う意思決定 (コンピューターが苦手な部分) を組み入れてプログラムの改善の道筋を開いた。現在、さらなる改良を目指している。

公募研究 A01-10 (美多剛教授) 化学反応経路自動探索プログラム GRRM を用いた新反応探索について、データ解釈などについての議論を行い、共同研究体制を作っている。

以上、申請時の計画に沿って研究を推進したところ、多成分連続反応の精密制御および新反応の開拓に寄与する成果が多く得られている。一方、深層学習による反応予測に関してはデータベースの質の問題という一朝一夕では解決が困難な課題に直面している。そこで、深層学習や機械学習に利用可能な信頼できるデータベース構築を推進するために GRRM の利用やフロー合成への展開などで成果を挙げつつある。当初の計画通りにすすんでない部分については、代替の計画を柔軟に設定しながら着実な進捗が中間評価までに認められる。

計画研究 A01-05 安田（錯体構造チューニングパラメータと選択性相関による触媒設計）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

有機反応において目的化合物のみを確実に効率よく合成するためには、目的外の副反応の可能性を排除する煩雑な準備工程が必要である。例えば反応性が近い複数の基質が共存する系では、保護基や置換基制御によって一方の反応性を大きく変質させた前駆体を調製し（基質選択性の確保）、注意深い温度/濃度調整、滴下操作等を駆使した合成プロセスが必要である。もし複数の類似基質が混在している系から選択的に特定の分子を識別して反応させ、かつ立体選択的に生成物を与えることができれば試薬の廃棄ロス削減、時間短縮、効率的なエネルギー利用につながり合成化学的な価値はきわめて高い。本研究では、この制御困難な類似基質混合系に対し、従来の有機合成において積極的活用がなされてこなかった π - π および CH- π 相互作用を活用した触媒による新しい選択性の制御法を開発する。しかし、弱い分子間相互作用である π - π および CH- π 相互作用は、確実な認識位置の配置が決定し難く、また他の複雑多様な要因の影響が無視できない。すなわち、電子的・立体的な観点で論ずる従来の有機化学の考え方では予測できないことをすでに経験・実感している。このような反応を、これまで開発した触媒系と機械学習を用いた新しいアプローチで取り組むことで、有機化学、分子認識化学、実用的合成化学プロセス開発に突破口を開く。これらから、機械学習から得られた実験事実を解釈することで、弱い相互作用と強い相互作用の協働的触媒に関する新しい化学分野を構築することを目指す。従来の化学では予測不可能な現象の解明を通して、さらなる他の反応系における触媒の設計や、反応試剤の開発を行う。現在までに、以下の（2）に示す3種の反応系において、機械学習による新しい触媒および反応試剤の開発に成功している：(1)芳香族選択的反応触媒開発、(2)酸化的環化反応における位置選択性、(3)C-F 結合活性化によるアルキル化およびアミノキシ化

（2）得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

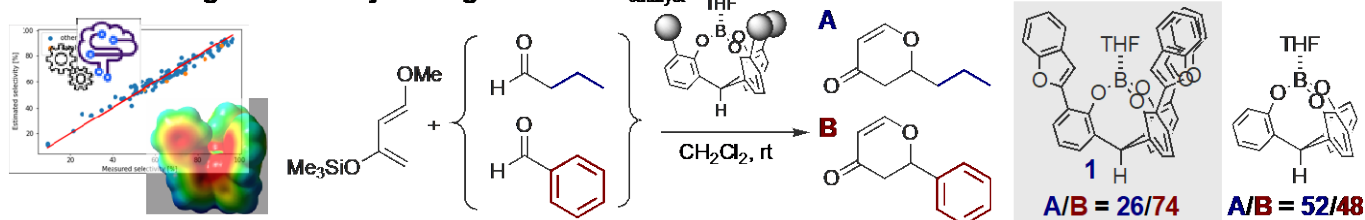
（計画研究）

(1) π ポケットカゴ型ホウ素錯体の最適化：芳香族選択的反応触媒開発

Org. Biomol. Chem. **2024**, 22, 4283-4291. DOI: 10.1039/d4ob00408f. (Outside Front Cover)

芳香族アルデヒドと脂肪族アルデヒドを見分ける触媒の機械学習による設計、触媒反応への応用を領域内の4グループの共同研究（安田誠 A01 班、武田和宏 A03 班、滝澤忍 A02 班、小島諒介 A03 班）により行なった。これまでに合成した18種の π ポケット触媒および7種のアルデヒド基質、6種の溶媒を約8000個の分子記述子へ変換し、選択性予測のためのアルゴリズムを提案した。交差検証の結果、非線形ツリーベースアルゴリズムが最適であることを明らかにし、さらに複数のモデルを組み合わせたアンサンブル学習により高精度の予測モデルを構築した。いくつかの仮想的な触媒構造を提案し、予測モデルにおいて有望な候補を絞り込んだのち、実際に錯体を合成し選択性を検討した。ベンゾフランを有する π ポケット錯体 **1** が、機械学習の予測通り、従来を上回る高い芳香族選択性を示すことを見出した。アルゴリズム解析から分子分極率が選択性制御に重要であることを明らかにし、触媒の新たな設計指針を得た。本成果は、分散力を利用した触媒の設計手法に波及効果を与えるものである。

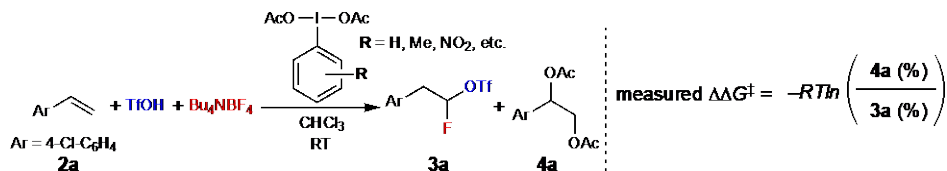
Machine learning-driven catalyst design



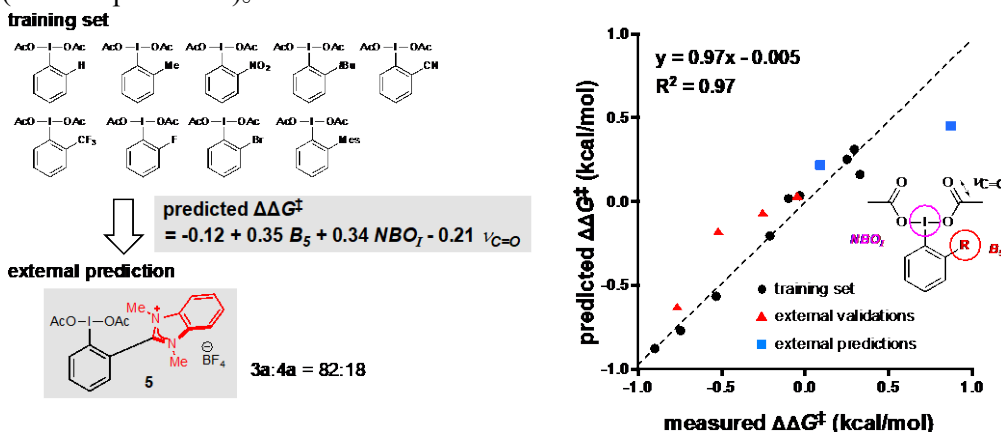
(2) 超原子価ヨウ素の最適化：酸化的環化反応における位置選択性

Org. Lett. **2023**, 25, 766-770. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c04235. (Supplementary Journal Cover)

多変量回帰分析により設計した超原子価ヨウ素試薬を用いることによりアルケンの1,1-ヘテロ二官能基化を検討した。スチレン **2a** に対して超原子価ヨウ素、スルホン酸、BF₄ 塩存在下で反応を行うと、低収率ながら1-フルオロ-1-スルホン化により **3a** が得られた。一般的には1,2-官能基化により **4a** が得られることから興味深い結果である。

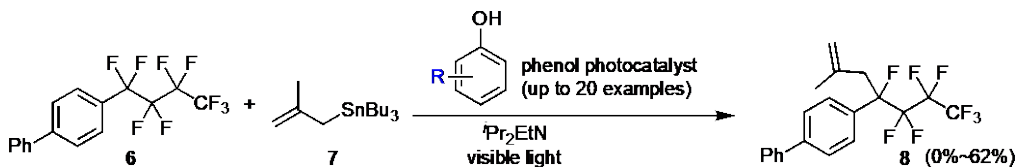


さらなる選択性の向上を期待して、オルト位に置換基 R を有する超原子価ヨウ素試薬を検討した。DFT 計算から得られる分子記述子を説明変数として、9 種の超原子価ヨウ素の実測の選択性に対してステップワイズ多変量回帰分析を行った(training set)。得られた式に当該パラメータを外挿することで、超原子価ヨウ素 **5** が高選択性を与えると予想され (3a:4a = 69:31)、実際に反応を検討したところ、82:18 の高選択性を示した(external prediction)。

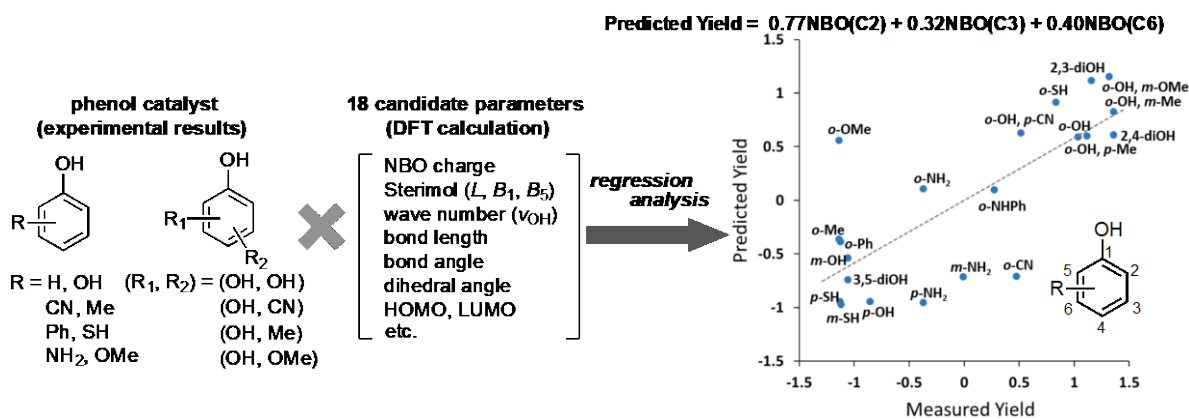


(3) フェノール型光触媒の最適化：C-F 結合活性化によるアルキル化およびアミノキシ化

フェノール類は対応するフェノキシド種の光励起状態が高い還元力を示すために、光酸化還元触媒として有望視されている。パーフルオロアルキルアレーンの C-F 結合変換反応において、従来の Ir(ppy)₃ 触媒を超える触媒活性をフェノール類が示すことを見出した。最適なフェノール類の設計のために、置換基効果の重回帰分析を行なった。



パーフルオロアルキルアレーン **6** とアリルスズ **7** の脱フッ素アリル化反応において 20 種類以上のフェノール触媒を検討し、実験的に生成物 **8** の収率を得た。DFT 計算から得られる NBO 電荷や Sterimol パラメーター、HOMO、LUMO などの値 (分子記述子) を説明変数として、実測の生成物 **8** の収率に対して重回帰分析を行った。得られた分布から OH 基のオルト位に OH 基や SH 基、NH₂ 基などの酸性プロトン を有する置換基の存在が触媒活性の向上に寄与していると考察している。現在、サンプル数を増やし、より精度の高い重回帰モデルの構築を行っている。



計画研究 A01-06 山口（結合交換反応の開発と機械学習最適化）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

本研究は、申請者らが見いだした異種結合交換反応（アリール交換反応）に適用可能な芳香環の拡大、さらに多様な結合交換が可能な触媒開発に着手する。具体的には、エステル・ニトロ基・ケトン・エーテル・ニトリルなどの不活性結合を同時に活性化可能な触媒を用いた結合交換反応により安価で入手容易な化合物から高付加価値の化合物を合成する。さらに、最も高反応性官能基であるハロゲンを残したまま不活性結合を活性化し得る反応系の探索に挑戦する。触媒設計と適用できる化合物群の選定は結合解離エネルギーと触媒構造の適切なパラメータ化を用いて機械学習によって得られた知見を最短の最適化法として駆使する。

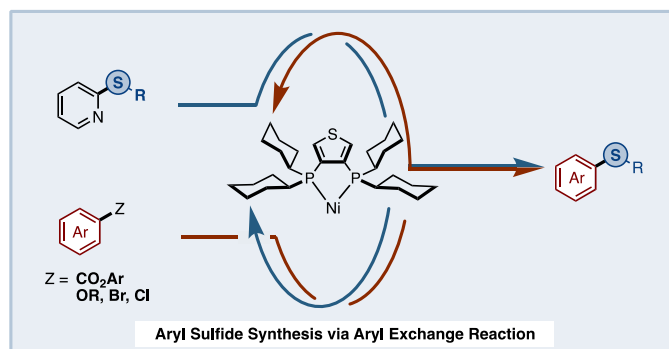
現状では異種交換反応はいくつか見いだされているが、明確に交換反応といえ、研究成果を発表したものは1. 芳香族スルフィドと芳香族エステル、フェノール誘導体との結合交換反応、2. 芳香族ケトンの芳香族エステルとの交換反応の2つである。しかし、その開発の経緯にて、芳香族エステルのホモカップリング反応、芳香族ニトロ化合物のシアノ化反応/分子内 Mizoroki-Heck 反応、エステルダンス/カップリング反応を発見し、論文公開した。また、関連する研究として、脱酸素型官能基化反応の研究にも着手した。中間発表までには現在未公開である研究に関して論文化を進めていきたい。

（2）得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

（計画研究）

1. 芳香族スルフィドと芳香族エステルの結合交換反応(*J. Am. Chem. Soc.* 2021)

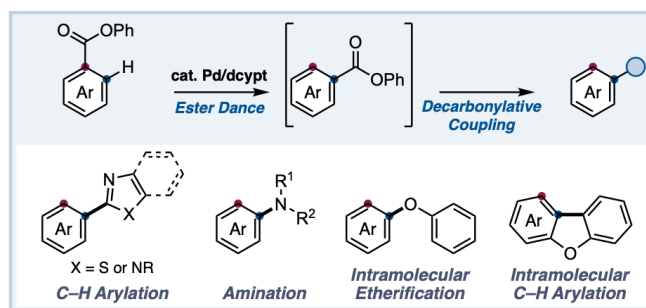
アリールスルフィドと種々のアリール求電子剤とのアリール交換反応によるアリールスルフィド合成法を開発した。スルフィド供与体として2-ピリジルスルフィドを用いることで、臭気や毒性のあるチオールを用いずにアリールスルフィドを合成できる。2-ピリジルスルフィドと、芳香族エステル、アレノール誘導体、芳香族ハロゲン化物などのアリール求電子剤との間のアリール交換反応には、アリール-S 結合を開裂・形成できる Ni/dcypt 触媒の使用が重要である。Ni/dcypt は、アリールスルフィドと芳香族エステルの酸化的付加反応を同時に行い、次いで生成したアリール-Ni-SR 種とアリール-Ni-OAr 種



の間で配位子交換を行い、アリール交換生成物を得ることができることを機構論的に明らかにした。

2. エステルダンス反応と脱カルボニル型カップリング (*Org. Lett.* 2022)

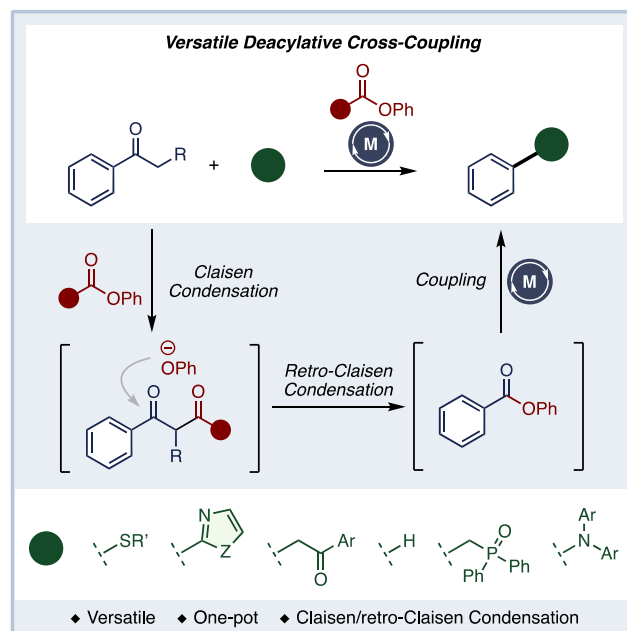
年、当研究室では、芳香族エステルの新たな変換法として遷移金属触媒を用いた芳香族エステルの脱カルボニル型カップリング反応の開発を精力的に行ってきた。一方で、最近、独自のパラジウム/dcypt[3,4-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)チオフェン]触媒を用いた、芳香族エステルの芳香環上エステル移動(エステルダンス)反応を開発した。本反応ではエステルが芳香環上で1,2-移動し、対応する構造異性体を与える。



そこで我々は、エステルダンス反応と脱カルボニル型カップリングを組み合わせることで、様々な置換芳香族化合物に誘導できると考えた。実際に、パラジウム触媒存在下、エステルダンス反応に続く数種類の脱カルボニル型カップリング反応が逐次的に進行することをすでに見いだしている。本年度、パラジウム/dcypt 触媒によるエステルダンスと 1,3-アゾール類の脱カルボニル型 C-H アリール化の逐次反応を開発した。1,3-アゾール類としてチアゾール類、イミダゾール類が適用可能である。さらにアニリン誘導体のアミノ化、分子内エーテル化との逐次反応の収率向上、基質適用範囲の拡大に成功した。また、新たに分子内 C-H アリール化も本逐次反応に有効であることを見いだした。

3. 芳香族ケトンと芳香族エステルの交換反応(ChemRxiv 2024)

ケトンの交換反応の例として、Claisen/retro-Claisen 縮合が古くから知られている。塩基存在下、芳香族ケトンに対してトリフルオロメチルエステルを作用させると、Claisen 縮合に続く retro-Claisen 縮合が進行し、ケトンとエステルが交換される。しかし、本反応は適用可能なケトンに限りがあり、トリフルオロメチル基との交換のみである。本反応をヘテロ芳香族エステルに適用できれば、芳香族ケトンと直接的にヘテロ芳香族ケトンへと変換できると考えた。実際に塩基存在下、種々のケトンに対してヘテロ芳香族エステルを反応させると、Claisen/retro-Claisen 縮合が進行し、ケトンとエステルの官能基交換に成功した。種々の検討の結果、ピコリン酸フェニルを用いることで、汎用官能基であるアセチル基をフェニルエステルへと変換できることがわかった。さらに続く脱カルボニル型カップリング反応を検討した結果、8 種類の反応が適用できることがわかった。本反応は配向基を用いずに芳香族ケトンを触媒的に官能基化した世界で初めての例である。



計画研究 A02-01 菅（触媒的有機反応の自動最適化のための反応モジュール開発）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

本課題では、「触媒」をキーワードにした研究に取り組み、特に電子移動を触媒とするような化学反応の開発と、それらの化学反応をフロー合成モジュール中での実現に焦点を当てて研究に取り組んできた。特に、フロー合成モジュール中で合成反応を行うことで、優れた質と豊富な量のデータを迅速に得られるようになるため、得られた大量のデータに基づいた機械学習による反応条件の最適化が可能となる。

我々はこの領域発前後にカルボニル化合物とトリメチルシリルシアニド (TMSCN)の混合物に触媒的な陰極還元をすることで、シアノシリル化反応と呼ばれる反応が収率よく進行することを見出し、この反応がフロー系においても進行することがわかった。ガウス過程回帰 (Gaussian process regression) という機械学習法を用いて、反応条件最適化を迅速に行うことを試みた。フロー電解法特有の流速や電流値といった数値パラメーターの最適化に焦点を当て、これらのパラメーターを変化させながらフロー合成を行い、数値パラメーターの変化に対する収率や選択率についてデータ収集を行った。その後、反応条件を説明変数として、収率や単位時間あたりの生産量 (生産性) といった目的変数の変化をガウス過程回帰によってモデル構築し、得られたモデルを可視化することで、最も良い収率や生産性を与える反応条件を見出すことに成功した。

現在までに、この反応以外にも電子移動を「触媒」とするような有機電解反応の開発とこれをフロー電解システムで行うことに焦点を当て研究を進めており、①化学反応データを効率よく取得する反応システムの構築と、②機械学習を用いた最短時間で反応の最適条件へと導く方法の開発に取り組んでいる。

① 化学反応データを効率よく取得する反応システムの構築においては、反応溶液をリアルタイムに測定できるインライン型赤外分光装置とフローモジュールを組み合わせたフローIR 分析を可能とし、フロー電解法の反応溶液を直接観測することで、膨大な反応データを一挙に収集するシステムの構築を行った。現在、得られた反応データを機械学習によって処理することで、得られた膨大なデータを解釈し、反応開発に要する時間の大幅な削減を達成するべく、システムのブラッシュアップを行っている。

具体的には、2022年に、インライン型赤外分光装置 (React IR) と対応するフローモジュール (左図) を導入し、これらを組み合わせることでフロー合成の流路内での IR 測定が可能となるシステムを構築した。また、本システムによるフロー電解反応中の IR 測定が可能であり、フロー反応における反応直後のデータを高い時間分解能で収集するシステムが完成した。この構築したインライン赤外分光システムを活用することで、フロー電解反応における条件探索の自動化システムへと発展させ、得られた反応データに基づいて A01 班および A03 班の研究者と連携して理想的な合成反応の開発を推進する。



② 機械学習を用いた最短時間で反応の最適条件へと導く方法については、我々が開発している化学反応のうち、触媒量の通電で完結するような電解反応系をフロー合成へと展開できた反応系について、流速や電流値といったパラメーターの最適化を行うべく、機械学習支援型条件探索を行った。すでに実施していたシアノシリル化反応に加えて、触媒的な陽極酸化で完結する Ferrier 転位反応についての条件探索を行い、その最適な反応条件を僅かな実験データから導き出すことができた。また、反応条件探索においては収率だけでなく、単位時間あたりの生産量を最大化するような合成プロセスを目指して、単位時間あたりの生産量を目的変数としたガウス過程回帰も実施した。ガウス過程回帰を含めた機械学習法によるフロー電解の反応条件最適化においては、本手法を一般的に利用可能な技術とするべく、開発中の新規フロー反応を含めて、あらゆる反応系の最適化を行う予定である。

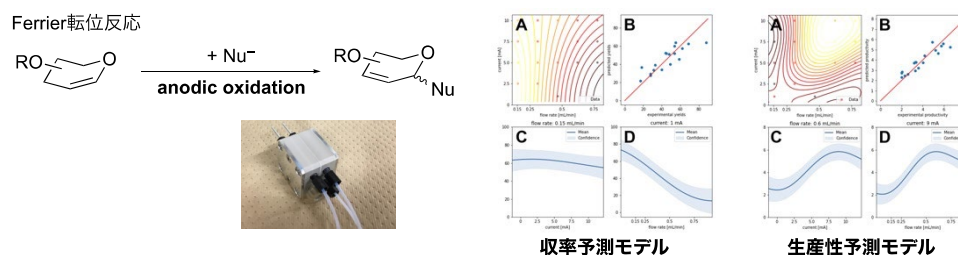
（2）得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

触媒量の通電で完結する Ferrier 転位反応について、とくにトリメチルシリルシアニド (TMSCN) を求核剤としたシアノ化反応に焦点を当てて、その反応条件探索をガウス過程回帰によって実施した。フロー電解反応における流速と電流値という2つのパラメーターを変化させながら、18の実験データを収集した。その後得られた実験データと基にガウス過程回帰による収率を予測する機械学習モデル (左図) を構築した。本モデルより、電流値を変化させても Ferrier 転位の収率が大きく変化しないことと、流速を下げるほど収率が良くなる傾向にあることが予測された。

フロー合成においては、単位時間あたりの生産量 (生産性) を向上させるためには、可能な限り高い流

速で合成を行うことが重要である。したがって、可能な限り高い流速で、より良い生産性を確保するための反応条件を確立するために、生産性を新たな目的変数としてガウス過程回帰モデルを構築した。その結果、新たな反応条件が見出され、実際に提案された反応条件で実験を行うと、予測通りの収率や生産性で目的化合物を得ることができた。

本実験結果は、A02 班 滝澤グループとの共同研究として取り組み、米国化学会誌 *Organic Process Research and Development* に報告した。



その後、Ferrier 転位反応の基質一般性を調査する中で、出発原料によって良い収率を与える反応条件が大きく異なることがわかった。この問題を解決するために、バッチ系における Ferrier 転位反応の条件最適化をベイズ最適化(Bayesian optimization)によって行った。例えば、トリアセチル-D-ガラクトールのアリル化反応においては、初期検討における目的化合物の収率は 40%程度であったものの、ベイズ最適化を行うことで、僅か 6 回の実験を行うだけで、目的化合物の収率を 70%まで向上させることに成功した。このようにして、初期検討において収率が低かった 3 つの出発原料と求核剤の組み合わせにおいて、ベイズ最適化を適用することでいずれの場合においても収率向上を達成できた。

計画研究 A02-02 跡部（有機合成反応の自動化を指向したフローマイクロ電解合成技術の創製）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

本研究課題では、フローマイクロ電解合成の自動化促進を目的とし、フロー電解合成デバイスおよびインラインフロー分析を組み込んだ反応条件の自動最適化技術の開発を行うことを目的としている。また、本課題で開発されたデバイスおよびシステムオペレーション技術を領域内、特に A01 班に提供することにより、革新的な基礎反応開発を支援することを目指している。そのため、フロー電解はもとより電解反応を初めて実施する領域内共同研究者にも使いやすいものにする必要があり、組み立て容易なシンプルな構造から成るデバイスを設計することが重要となる。一方、各種有機電解反応に適用できる汎用性に富んだ仕様にする必要もあることから、様々な電極材料を反応に応じて選択出来たり、あるいは対極での反応阻害を抑制するために、必要に応じて隔膜を介在させたり出来るなどの柔軟性に富んだものが求められる。

中間評価実施時までにはこのような要求を満たすために図 1 に示すような 3 種類のフロー電解合成デバイスを設計し、これに基づいて試作されたデバイス特性を電気化学測定やモデル電解実験などから検証し、その仕様を固めることができた。

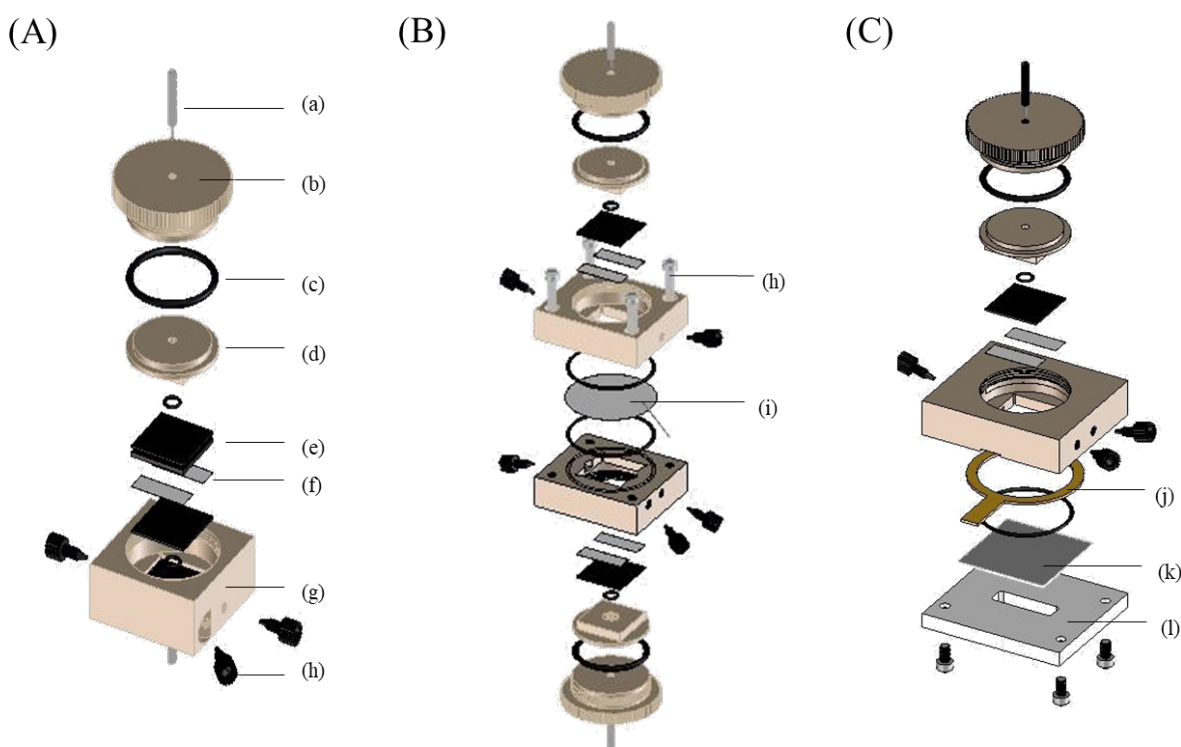


図 1 フロー電解合成デバイスの展開図: (A) 一室型, (B) 二室型, (C) 光照射型.

(a) スプリングプランジャー (SUS304); (b) ホルダー (PEEK); (c) O-リング; (d) 電極押し付け板 (PEEK); (e) 電極板 (3 cm × 3 cm); (f) スパース; (g) セル本体 (PEEK); (h) チューブ接続口 (PTFE); (i) ボルト (SUS304); (j) セパレーター (セルガード 3501); (k) 集電リング (SUS304/金メッキ); (l) 透明電極; (m) 電極押し付け板 (PTFE).

（2）得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果 （計画研究）

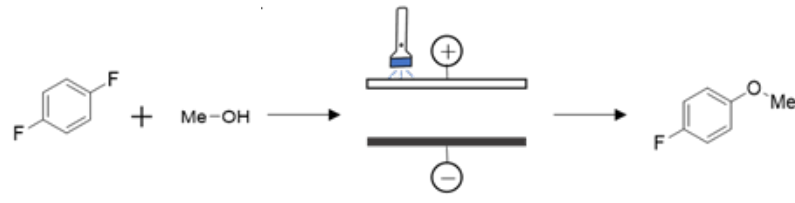
計画研究では上記において試作された各デバイス特性を以下の評価および応用実験により検証した。
＜電気化学的性能評価＞ 陽極に白金電極、陰極に GC 電極を使用して、一室型 (図 1(A)) と二室型 (図 1(B)) デバイスを組み立て、フェロセンメタノールの酸化反応をモデルに評価した。一室型の場合、電流値は流速の 1/3 乗に比例することが知られており、本リアクターにおいても電流値と流速の間に同様の比例関係が成り立つことから、電気化学的仕様において問題のないモジュールの開発に成功したといえる。続いて、セパレーターを導入した二室型デバイスについて、陽陰極室が適切に分離できるかについて UV 測定等により検証したところ、電位印加時および非印加時においても、作用極から対極への基質や生

成物の漏れ出しがないことが確認できた。このことから、生成物が対極で再び反応を起こす場合や対極反応の影響が大きい場合に対して非常に有用な二室型フロー電解合成デバイスの開発に成功した。

＜光電解合成＞光照射型デバイス

(図 1(C)) を用い、1,4-ジフルオロベンゼンとメタノールを基質とした光電解反応を実施した。光照射は青色 LED を用いて行い、電解は定電流法で行った (表 1)。その結果、光照射型デバイスを用いた光電解反応により、4-フルオロアニソールを合成することに成功した。また、収率に大きな影響を与えるのは電流値よりも流速であり、流速が遅いほど、つまり光照射時間が長いほど収率が上がることが分かった。さらに、光照射のみの場合あるいは、電解のみの場合よりも、これらを組み合わせた方が高い収率で生成物が得られることが分かり、本フロー電解デバイスの有用性が検証された。

表 1 光照射型フロー電解合成デバイスを用いた 1,4-ジフルオロベンゼンとメタノールによる 4-フルオロアニソールの光電解合成



Entry	Current / mA	Flow rate / mL h ⁻¹	Yield / %
1	18.0	10.0	24
2	18.0	20.0	19
3	36.0	10.0	24
4 ^b	0	10.0	8
5 ^c	18.0	10.0	12

(連携する公募研究)

上記検討により、フロー電解合成デバイスの仕様が固まり、電気化学的特性も検証されたため、領域内班員への提供を実現すべく、引き続き、民間企業の協力のもと各種デバイスを量産・商用化した (図 2)。

公募班員への納品はまだ実現していないものの、3名の計画班員 (大嶋(A01 班)、菅(A02 班)、滝澤(A02 班)) がこれを購入・納品し、現在、それぞれの電解合成反応の開発を進めている。



横浜国立大学
跡部教授 監修

フロー電解合成システム

ECSTATSYN-7000

フローシステム



電解装置からのびるテフロンチューブを基礎タンクと電解セルに接続します。セルや電極のセットアップに応じて反応は変わります。フロー電解セルは高い流速空間を流れることで少ない電圧で効率の良い電解反応を起します。測定データは装置前面のUSBメモリにメモリーデータとして保存されます。

ECSTATsyn6000は、連続フロー電解合成のためのシステムです。電源とポンプは一体化され各種セルと接続し、電解条件を入力し駆動させるだけで反応を制御できます。

有機電解合成は有機と有機基質間の直接電子移動による酸化還元プロセスに基づいて起こる反応です。電子そのものを試薬としており、単金属などを含む酸化還元剤を必要としない、すなわち酸化還元剤由来の廃棄物を排出しない環境調和型電子移動プロセスです。また常温・常圧といった温和な条件下で実施でき、このような原理的特長から有機電解がグリーン・サステイナブルケミストリーな方法として注目されています。



Anode

Cathode



フロー電解セル

1室型フローセル (SF-100)



正負極電極が一定に固定された同一空間に基質溶液が流れます。

2室型フローセル (SF-200)



正負極電極が一定に固定され、かつ正負極間に隔膜を配置できるため、正負極の反応生成物が分離できる構造です。

光照射型フローセル (SF-300)



正負極電極が一定に固定され、1層ITOやFTOなどの透明電極を使用しLED光に対する電解合成が可能です。

図 2 本研究課題で開発・商用化されたフロー電解合成システム。

株式会社 イーシーフロンティア

計画研究 A02-03 外輪（自動最適化機能を有するフロー実験システムの迅速構築技術）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

AI や機械学習を利用して反応、触媒さらに材料を探索する技術に注目が集まっている。一方で、推論のベースとなるデータを採取したり、推論結果を検証したりするために必要とされる実験点数が多くなることが予想される。このため、化学実験室を自動化し、データ取得のためのマンパワーを削減する技術が必要である。これまでに自動実験システムはいくつか発表されている。しかし適用できる反応が限定的であり価格が高い等の問題が指摘されている。

本研究では、柔軟性が高く多様な実験に対する実験システムを迅速に構築可能とするような自動実験システムを開発することを最終目的としている。具体的には各種実験機器を IoT 化することによって遠隔操作を可能とし、それらを実験室 LAN 内に設置された制御サーバから送られる指令によって制御する方式での自動実験システムを構築する（図 1）。さらに収率などの指標が最大となる反応条件の自動最適化機能を付与する。その自動実験システムを活用して、反応データベースの充実に寄与する実験体制の構築に寄与する。

中間評価までは、制御サーバからの指令により IoT モジュール化された実験機器を操作する機能までを開発し、実際に有機合成実験を実施することを目指して研究を進めた。研究は計画通りに進捗しており、各種の合成反応実験を通じて、提案するシステムの有効性を確認した。中間評価以降は、反応条件を自動的に最適化できる技術を開発し、本システムに組み込む計画である。

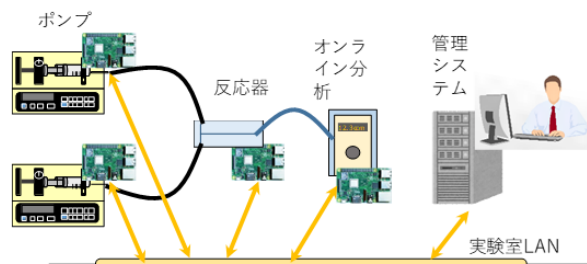


図 1 構築を目指す自動実験システム

（2）得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

（計画研究）

まずは LAN 経由で IoT モジュールを制御するための通信プロトコルの設計を行った。運転手順や実験機器、それに測定データを管理するためのデータベースの設計を行った。そのうえで、シリンジポンプ、電動バルブ、恒温槽、フラクションコレクタといった機器を IoT モジュール化した。これらの実験機器は外部制御可能な機器であるが通信方式や制御コマンドが統一されていない。IoT モジュール化することで、通信方式を LAN 経由に統一することができ、あらかじめ定めた通信プロトコルによる制御が可能となった。次に、制御用サーバを構築した。制御用サーバにはウェブブラウザでアクセスし、LAN に接続されている IoT モジュールのリストから実験に使用するものを選択し、操作手順を入力する。実験を開始させ、その進捗を監視することも可能である。

開発した自動実験システムでは、実験機器の IoT モジュールを整備し、それらを LAN に接続しておけば、制御サーバ上に操作手順を入力するだけで容易に実験を行うことができる。その効果を確認するため、研究協力者の永木愛一郎・北海道大学教授の支援を得て、固定化触媒を用いた鈴木宮浦カップリング反応を事例とする自動実験を行った。図 2 はこの実験のために構築した自動実験システムである。ハードウェアとしては、IoT モジュール化されたシリンジポンプ、恒温槽、フラクションコレクタで構成されている。恒温槽の温度を変化させながらサンプルを採取することに成功し、開発したシステムが正常に動作することを確認した。本実験は北海道大学で実施したのち、京都大学でも同じシステムを構築した。京都大学に実験装置を構築する際に要した時間は 2 時間以内であったことから、迅速に自動実験システムを構築できることも確認された。さらに均一触媒を用いた鈴木宮浦カップリング反応を実施した。固定化触媒の場合と比べて使用するポンプの数が増えるため、図 2 の自動実験システムの構成を変更して均一触媒のための実験装置を構築した。ここでの装置構成の変更も短時間で完了させることに成功した。これにより開発したシステムの柔軟性を確認した。



公募班メンバーである九州大学三浦佳子教授と共同で、開発したシステムを用いた TEMPO 酸化反応を行った。図3に TEMPO 酸化反応用に構成した自動実験システムを示す。反応前に固定化 TEMPO 触媒に洗浄液を流通させ、その後基質と酸化剤を流通させて実験を行う。1つの条件で5点程度のサンプルを採取するように実験手順を設定した。さらに滞留時間や反応温度を変化させて実験を行った。標準の滞留時間は4分程度であり、5点のサンプルを採取するには1時間程度の時間を要する。本検討では収率が最大となる条件を探索するために、流量や温度だけでなく、装置の構成をも変化させながら20回以上の実験を行った。装置構成を変化させた理由は洗浄方法や試薬の供給方法を変更することの効果を確認するためである。自動実験システムを活用することにより、実験者の作業時間を大幅に短縮できることを確認した。検討の結果、ベンジルアルコールからベンズアルデヒドをほぼ100%の収率で得られる条件を見出すことに成功した。条件を最適化する過程において実験装置の構成を容易に変更できたことは、本システムの柔軟性を示す点で重要な成果である。

合成実験の展開とともに各種実験機器のIoTモジュール化を着実に進めてきている。フローセルを備えた高速液体クロマトグラフィーをIoTモジュール化し、遠隔操作で分析を開始できる体制を整備した。電源やフロー吸光度計、ロボットアームなどもIoTモジュール化して、本システム内で活用できる体制を整えている。

さらに、我々は計画班メンバーである A3-04 松原誠二郎氏、A1-04 高須清誠氏、A3-02 小島諒介氏と共同でフロー合成技術、反応データベース、ビッグデータ解析技術、自動実験技術を融合させる取り組みを進めている。このチームにより三井化学株式会社との大型共同研究を2023年4月から開始することとなった。京都大学に三井化学京大デジタルケミカルラボという名称の産学共同研究講座を設置して進めるこの共同研究では、データ科学やフロー合成等の技術を統合させた自律的な自動合成実験システムを構築し、それを活用して高機能材料の開発を共同で行うことを目的としている。

自動実験システムを各種合成反応に展開することを目指し、A2-06 榎山儀恵氏と共同研究を実施している。この取り組みは始まったばかりで具体的な成果がまだ得られていないが、反応の特性に合わせた自動実験装置についての検討を進めている。

(連携する公募研究)

2023年度は、A2-10 三浦佳子氏と連携して実施した TEMPO 酸化反応が、本研究での主要な取組の1つとして位置づけられる。前述の通り、開発した自動実験システムを活用して反応時間や温度だけでなく、洗浄方法や試薬の供給方法を変化させて実験を行った。本研究で開発した自動実験システムを使うことにより、実験で使用する機器の種類や数を変更した場合であってもおおむね1時間以内で目的に合った自動実験システムを構築できた。最終的に収率が100%に近い反応条件を見出すことに成功した。

図2 鈴木・宮浦カップリング反応用に構成した自動実験システム

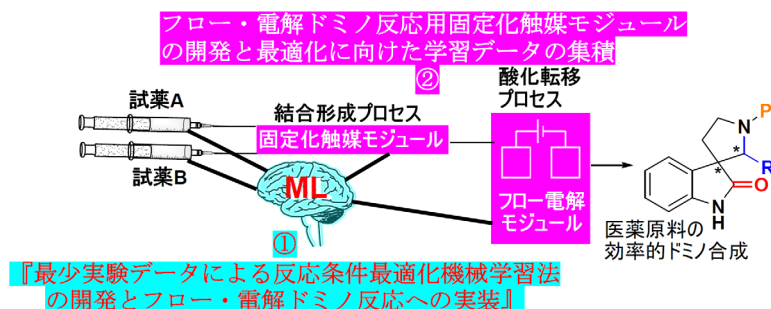


図3 TEMPO 酸化反応実験のための自動実験システム

計画研究 A02-04 滝澤（フロー・電解ドミノ反応開発を加速する機械学習の実装と応用）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

本研究では、情報科学分野でも研究例がほとんどなくフロー・電解合成分野では初となる『最少実験データ数と実験計画をハイブリッドした実践的機械学習』を基盤とする反応条件スクリーニング技術の革新を目指している。具体的には、①『最少実験データによる反応条件最適化機械学習法の開発とフロー・電解ドミノ反応への実装』と②『フロー・電解ドミノ



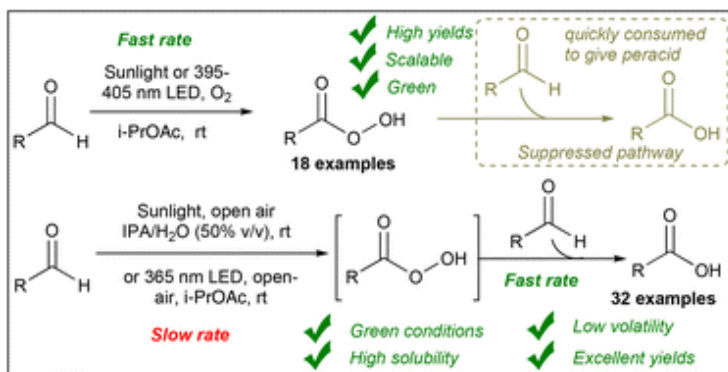
反応用固定化触媒モジュールの開発と最適化に向けた学習データの集積』を検討し、データ駆動型精密有機自動合成システムの構築を行っている。①については、ガウス過程回帰を用いる予想収率の可視化と、ベイズ最適化を利用するマルチパラメータスクリーニングを軸に最少学習データからの反応条件最適化が可能となった。現在、本システムのプラットフォーム化を進めている。②については、特に A02 と A03 班と連携・共同研究を推進、学習データフォーマットの作成を行っている。

（2）得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

（計画研究）

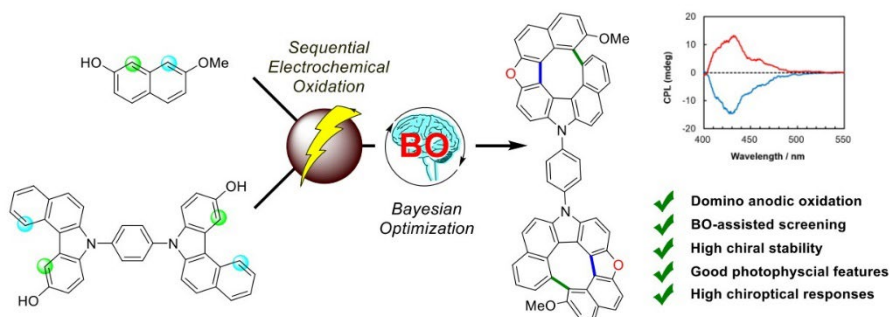
・滝澤忍（A2-04）

数理モデルから速度論・反応機構を精査することで、酸素を唯一の酸化剤に太陽光または紫外線照射下にてアルデヒドを過酸へと効率的に変換する手法を開発した。本法は、芳香族および脂肪族アルデヒドに広く適用でき、グラムスケール合成も可能である。再生可能な太陽エネルギーを利用する過酸合成の代替手段となる。Green Chemistry, 26, 375-383 (2024).



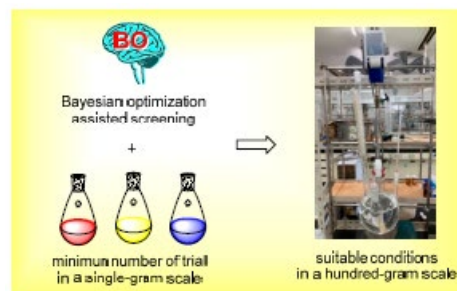
・滝澤忍（A2-04）

新規ダブルオキサアザ[7]デヒドロヘリセンの電気化学的ドミノ合成条件を効率的に最適化するために、獲得関数として EI または LCB を使用したベイズ最適化アプローチを適用し、最少実験回数にて目的化合物合成の最適反応条件を見出した。Electrochemistry, 91, 112015 (2023)



・滝澤忍（A2-04）

ベイズ最適化支援スクリーニングを適用して、化成品 2,2-ビス（メルカプトメチル）プロパン-1,3-ジチオール（テトラメルカタンペンタエリスリトール）の重要な合成中間体である 2,3,7,8-テトラチアスピロ[4.4]ノナンのスケールアップ合成反応条件最適化を行った。ラテンハイパーキューブサンプリングによって構築した初期トレーニングデータセットから、計 7 回の試行で工業スケール合成にも適用可能な反応条件を見出した。



・滝澤忍 (A2-04)

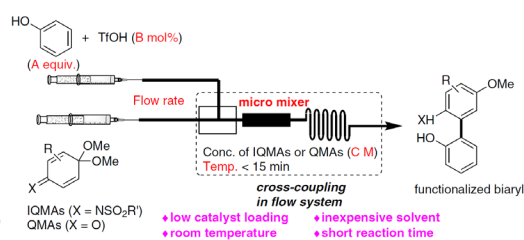
ワンホット エンコーディングと適切な獲得関数を採用したベイズ最適化支援マルチパラメータスクリーニングにより、2-アミノ 2'-ヒドロキシ-ビアリールの合成に適したフロー反応条件を迅速に最適化した。確立されたプロトコルは、2,2'-ジヒドロキシビアリールのフロー合成最適化プロセスにも適用可能であり、複雑な定量化や記述子を使用せずにリアクター設計をスクリーニングできる実践的アルゴリズムの開発に成功した。Communications Chemistry, 5, 148 (2022)



Bayesian optimization assisted screening

For flow reaction
Optimization of numerical and categorical parameters

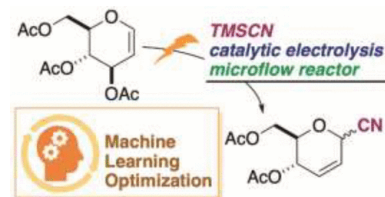
- one-hot encoding
- rapid optimization of mixing-type
- multi-parameter screening



(連携する公募研究)

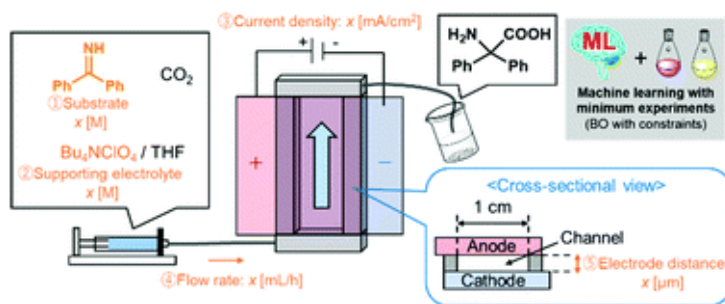
・菅誠治 (A2-01)、滝澤忍 (A2-04)

機械学習手法であるガウス過程回帰を使用して電気化学的炭素-フェリエ転位フロー反応の収量と生産性を推定する 2 つのモデルを構築することに成功した。Organic Process Research & Development, 28, 1422-1429 (2024)



・跡部真人 (A2-02)、滝澤忍 (A2-04)

電気化学反応の通過電荷に制約を課すベイズ最適化アルゴリズムを開発し、電気化学フローマイクロリアクターにおける還元カルボキシル化のマルチパラメータ スクリーニングを行った。目的化合物の収率と電気コストの二つを同時に最適化するスクリーニングモデルを開発した。Chemical Communications, 58, 3893-3896 (2022)



計画研究 A01-05 矢島（光ラジカル反応のデジタル制御に向けた反応リアクターの開発）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

光反応は、温和でクリーンな反応で生成物を得られる手法として注目を浴びており、爆発的に研究がなされており、今後のものづくりの中核を担う手法となると考えられる。このことから、大量合成を可能とする、光フロー合成手法の確立は重要な課題である。しかし反応の最適化には、触媒、溶媒、流速等の多くのパラメータがあり、そのより効率的な最適化方法の確立が望まれることから、本研究では、この最適化に AI による手法を取り入れ、迅速な最適化を可能とすることを目指している。

中間評価までに、光反応へのベイズ最適化の適用、およびフロー反応への展開を可能とし、最終評価までに、インライン分析を取り入れた反応リアクターを構築し、より簡便な最適化法の確立を目指し、データ駆動型有機合成を実現する。すでにバッチ反応に対しては領域内の研究者（A02-04 滝澤准教授、A02-08 間瀬 教授）と連携し、光反応に対するベイズ最適化が可能であることを示した。また、光フロー反応についても検討を行い、生成物が見出されており、計画通りに進行している（図1）。今後、光フロー反応にインライン分析を取り入れ、さらに効率的な反応の最適化を実現していく。

（2）得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

（計画研究）

含フッ素有機化合物は、医農薬品や機能性材料として欠かせない化合物であり、その合成法の開発は多方面から待ち望まれている。申請者はこれまで、遷移金属を用いない完全有機反応にこだわって、光ラジカル反応を用いたフルオロアルキル化による含フッ素化合物の合成法の開発を行い、これまでに様々なフッ素化合物の合成を可能としてきた。これまでにハロゲン化ペルフルオロアルキルからのラジカル発生法としては、①365 nm LED 光源による直接ホモリシス、②有機色素を触媒とする可視光レドックス反応、③エナミンを用いた電荷移動錯体への可視光照射による電子移動、④アミンによるハロゲン結合を利用したラジカル生成の4つの手法を見出しており、これまでに報告のある一般的なラジカル生成方法を全てカバーしている。これらの反応の中で、初期的な検討を行い、まずはフロー系内の詰まりの心配の少ない、エナミンを用いた反応について、光フロー反応への適用を検討することとした。

アルデヒドα位へのエナミンを経由するペルフルオロアルキル化について検討を行った。その結果、ヘキサンを移動相として右図のようなフロー系を組み、反応の検討を行うことにより、良好な収率で生成物を得ることができた。バッチ反応の際には、フッ素のアミンによる置換が進行した副反応生成物を得ていたが、フローに適用することにより、副生成物の生成が見られず、望む生成物を高い選択性で得ることができ、可視光反応系にフロー合成を適用することができた。また、この反応は、反応の出口で塩酸処理をしない場合には脱離が進行しないα-ペルフルオロヘキシルアルデヒドが得られてくることも見出した。この生成物の収率を上げるために、光フロー反応に対する試薬の当量数、流速、光の強さをパラメータとするベイズ最適化を行い、67%まで収率を向上させることができた。引き続き、検討を行って

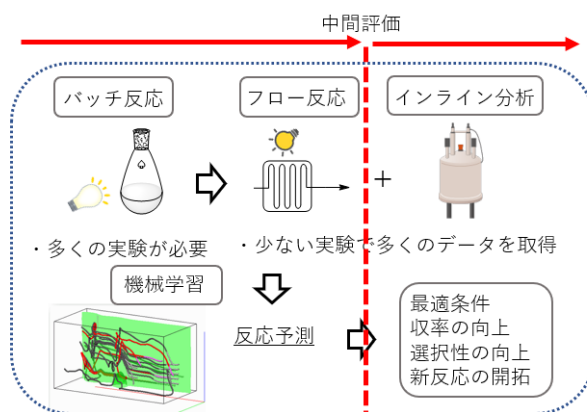


図1. 中間評価までの成果

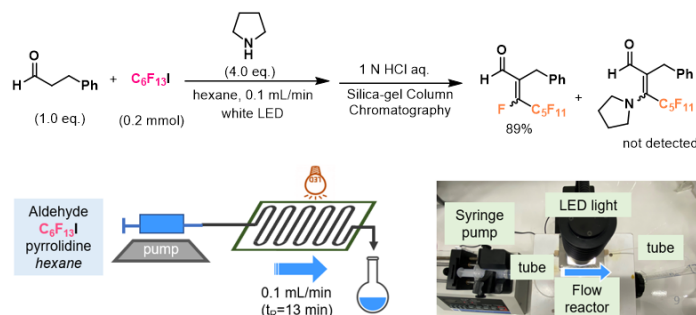


図2. アルデヒドへのペルフルオロアルキル化の光フロー反応への適用

く。

さらに、シクロヘキサンへのフルオロアルキル化反応についてもフロー反応の適用の検討を行った。この反応においても、適切に反応条件を整えることで、望む α -ペルフルオロヘキシルケトンを高収率で得ることができた。このとき、バッチ反応の際には副生が見られた脱HFの進行したフルオロオレフィン生成物は確認されず、高い化学選択性を実現した。

このケトンへの光ペルフルオロアルキル反応について、反応の進行をNMRと質量分析装置でモニターすることにより、生成物を解析した。この結果を基に、後処理を変更することにより α 付加体のみならず、フルオロオレフィン、アミンなどの化合物が立体選択的に作り出されることを見出した。今後はこのNMRによるモニターをインラインで分析できるようにしていく。このように、光フローの有効性を示し、ベイズ最適化を導入することができた。

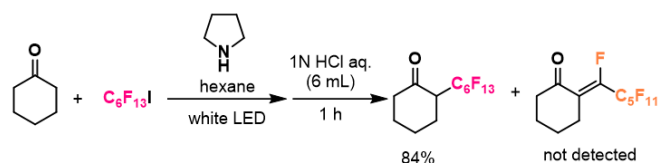


図3. ケトンへのペルフルオロアルキル化の光フロー反応への適用

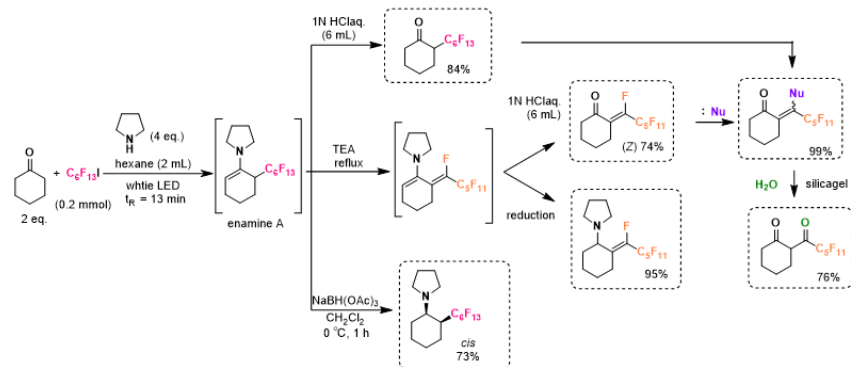


図3. ケトンへのペルフルオロアルキル化反応の展開

そこで次に、 ^{19}F -NMR と IR を用いたインライン分析について検討を行うための予備実験を行った。NMRでの分析を容易にするためには、トリフルオロメチル化が適しているが、ヨウ化トリフルオロメチルは室温でガス状の化合物であることからガスフロー反応が必要となる。そこで、ヨウ化トリフルオロメチルに適したガスフローコントローラーを準備し、デヒドロアミノ酸とのヒドロキシペルフルオロアルキル化反応について検討を行った。今後、インライン分析に向けた最適条件を、ベイズ最適化などを駆使しながら見出していく。

また、最も基本的な有機触媒を用いた可視光ヨウ化ペルフルオロアルキル化反応について、評価キットを用いた反応評価を行った。エオシン Y を有機触媒とするヨウ化ペルフルオロヘキシルとデセンとのヨウ化ペルフルオロアルキル化反応において、いくつかの添加剤について、予想と異なる反応促進効果が見られたことから、今後、この点についても検討を行っていく。また、アミンを用いた反応、エナミンを用いた反応についても検討を行い、ラジカル開始手法による反応の違いについて明らかにしていく。これらの研究での検討結果は、領域内の反応データベースに登録した。

(連携する公募研究)

公募班員である間瀬教授、計画班員である滝澤准教授と連携して、光反応のベイズ最適化に関する研究を行った。我々の光反応を用いて、滝澤准教授の得意とするベイズ最適化手法、間瀬教授の可視化手法を組み合わせることにより、前例の少ない、光反応反応予測に取り組んだ。安価で入手容易なアミンを光触媒とし、臭化ペルフルオロアルキルをフッ素源とし、酸素をアルコール源とするオレフィンへのヒドロキシペルフルオロアルキル化について、その反応条件（試薬の量、光の強度）についてベイズ最適化を適用することで迅速な反応条件の最適化を可能とした。また、そこから反応の制御に重要なファクターを見出し、より簡便に異なる基質への最適化が行えることを示した。この成果については *J. Fluor. Chem.* に掲載された。今後、光フロー反応にもベイズ最適化を適用し、その反応予測を可能とする。

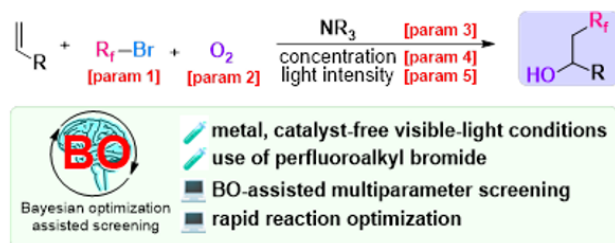


図5. 光反応へのベイズ最適化の適用

計画研究 A02-06 榎山（精密合成を迅速に実現する全データ駆動型反応開発システムの構築）

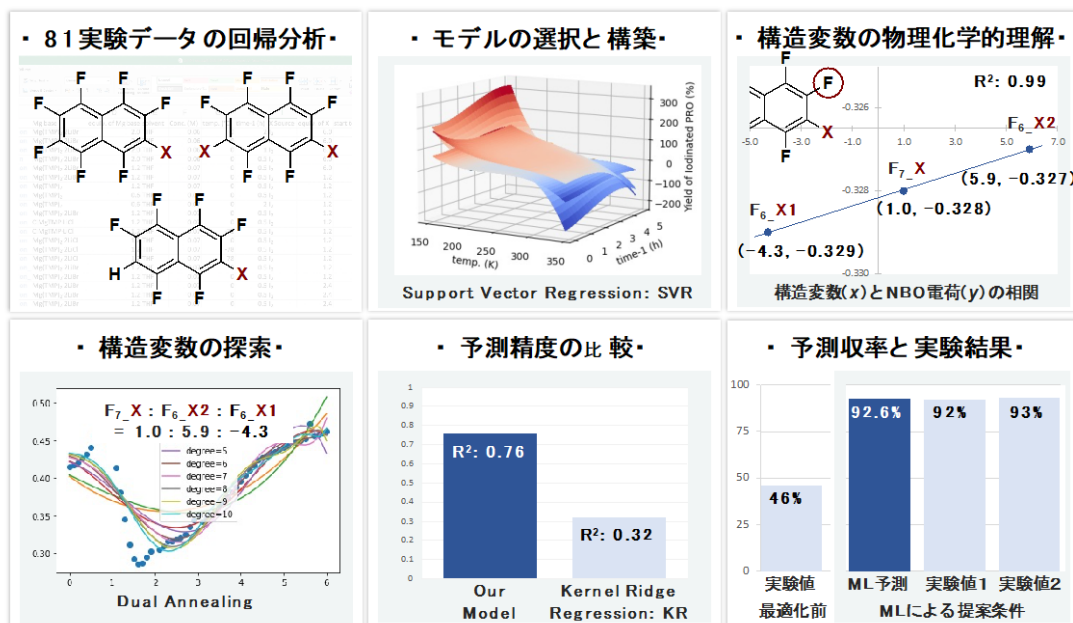
（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

化学反応の開発は、新規有機分子の精密合成を実現するうえで重要な鍵となる。各々の研究組織で培われてきた技術・経験・知見にもとづいて、多彩な化学反応が創り出されている。その一方で、長期に及ぶ反応開発が、新規有機分子の開発研究におけるボトルネックになっている。データを正確かつ迅速に収集し、適切かつ客観的に解析して精密有機合成に繋げる「反応開発システムの構築」が、強く望まれる。本研究では、反応条件探索用ロボット・機械学習による定量的アプローチと有機合成化学者による定性的アプローチとを融合した「全データ駆動型反応開発システム」を構築し、精密有機合成の迅速化に貢献することを目的とする。具体的には、研究代表者のグループで精力的に取り組んでいる「全フッ素ハロゲン化多環芳香族化合物」の合成を題材に、中間評価実施時までに、化学構造が異なる分子の合成に有用な反応条件予測モデルを構築し、その妥当性を明らかにする。また、中間評価実施時までに、構築した機械学習モデルを全フッ素ハロゲン化ナフタレンの合成に適用し、その有用性を実証する。

（2）得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果 （計画研究）

はじめに、研究代表者のグループで実験した反応実験データ 81 実験データを A03 班の武田和宏博士に提供し、回帰分析を実施した。次に、ハロゲン化の位置が異なる 2 種類のポリフッ化ナフタレンを合成し、回帰分析により見出された実験化学的な重要因子について、実験計画法で反応実験を実施した。収集した 96 実験のデータを、再度、A03 班の武田和宏博士に提供し、実験化学的かつ機械学習的に当該反応の特徴を明らかにした。モデルの構築は、2 重ループ構造で行い、内側のループでは、構造が異なる 3 種類のフッ素ヨウ化ナフタレンの相対的な関係性の最適値を出力し、外側のループでは、標的とする反応の収率が最大となる反応条件を出力した。

これらの数値を量子化学計算の結果をもとに物理化学的に説明した。最後に、構築した機械学習モデルの妥当性と有用性を全フッ素ヨウ化ナフタレンの合成反応に適用して実証した。反応実験のデータ収集は可能な限り、バッチ自動合成装置を用いた。自動合成装置では実施が難しい反応は、通常のバッチ実験で行った。



Takeda, Ohtsuka, Suzuki, and Momiyama, et al. DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-bvvdv-v4

詳細な検討とその成果は、以下の通りである。当該反応は、マグネシウム化段階とハロゲン化段階のワンポット連続反応である。回帰分析の結果、マグネシウム化段階の反応時間および反応温度、さらに、用いるマグネシウムの当量が、当該反応の重要因子として提案された。回帰分析の結果をもとに、マグネシウム化段階について、反応温度を -78°C 、 -40°C 、 -20°C 、 0°C の4条件、反応時間を0.5時間、1時間、2時間、4時間の4条件、ポリフッ化ナフタレンに対するマグネシウムアミド試薬の当量を0.5当量、1当量、1.2当量の3条件、以上合計48条件を2種類のポリフッ化ナフタレンに適用して、実験計画法により、データ収集を行った。その結果、本反応では、ハロゲン化体を与える反応経路と、ハロゲン化体が

得られてから出発物質に変換される擬似的な可逆反応の経路が混在していることが明らかになった。目的とするハロゲン化体を高収率で得るため、機械学習モデルの構築には、反応経路を考慮して71実験のデータを用い、分子の相対的な関係性を4つの変数として最適化した。4つの変数はそれぞれ、反応点およびその周辺原子のNBO電荷で説明できることを見出した。構築したモデルにより、2つの反応経路が存在する反応（マグネシウムアミド1.2当量、ヨウ素化剤2.4当量、反応温度0℃、反応時間4時間）において、擬似的な可逆反応が進行しない場合の収率を推算したところ、最高収率は92.6%と見積もられた。実際に、擬似的な可逆反応の進行が抑制される9.6当量のヨウ素化剤を用いて反応を行った。再現性の検証も含めて2回試行した結果、目的とするヨウ素化体は92%と93%の収率で得られた。最適化前の収率は46%であり、構築したモデルの有用性が確かめられた。開発した機械学習モデルは、分子構造が異なる反応基質の反応に対し高精度で予測可能である。さらに、分子の相対的な関係性を構造変数で表現し、モデルの根拠を説明できる点で、従来のベイズ最適化モデルとは一線を画す反応予測モデルである。

計画研究 A03-01 宮尾（多様な分子構造の自動設計と有機合成反応の新規表現開発）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

本研究では、「多様な分子構造の自動設計と有機合成反応の新規表現開発という」二つのテーマに取り組む。多様な分子構造の自動設計では、分子構造から機能を予測する機械学習モデルを利用し、卓越した化学者の知見に頼らない、所望の機能を示す確率が高く、多様な化学構造を自動提案する手法を新規開発する。有機合成反応の新規表現開発については、合成反応に関する機械学習ではこれまで無視されてきた、溶媒や反応温度など 反応条件をモデルに取り入れるための反応表現開発を行う。加えて、反応表現開発では合成化学者にとって有益な（化学的知見が得られやすい）記述子セットを提案する。

<領域設定期間内で明らかにすること>

1: 「多様な分子構造の自動設計」システムが完成し、レトロスペクティブな検証も完了していること。機能として薬理活性を想定し、高精度のシミュレーションと組み合わせた手法から、信頼性の高い新規分子構造を提案できている。

2: 「有機合成反応の表現開発」としてシミュレーションを取り入れた記述子を考案し、有効性・適用限界を理解していること。シミュレーションにより新しく考慮できる情報を明確にし、レトロスペクティブな検証を実施し応用として特定の反応に対してのケーススタディを実施している状態。

<中間評価実施時まで明らかにすること>

1: 提案手法としての新規分子骨格生成モデルの開発完了し性能評価が完了し優位性が評価されていること。

2: 提案手法としてのシミュレーションを利用した新規反応表現のコンセプト確立とケーススタディの実施。現状の反応記述子の性能評価と適用限界の導出。

（2）得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

（計画研究）

1 「多様な分子構造の自動設計」

提案アルゴリズムは2段階のプロセスからなる: 「分子骨格の生成」、「分子骨格から分子構造の導出」。現在までに大枠が完成した「分子骨格の生成アルゴリズム」とその性能検証結果について報告する。

モデル構造を検討した結果（省略）、本研究では Transformer を採用することとした。Transformer 構造の有用性は自然言語処理分野において疑いようがなく、化学言語（線形表現を利用した分子構造を表現する言語）であっても高い性能が確認されている。本研究では、特に多様な分子骨格を生成するために、入力した分子骨格（例えば機能が既知の化合物の分子骨格）に対して「化学グラフとしては類似していないが立体配座としては類似している分子骨格」を提案するモデルを構築した。そのために下記の通り、学習データの準備、学習、評価を行なった。

1.1. データの準備と学習

様々な市販化合物を格納した大規模データベース: ZINC15 から(Anodyne, In-stock) のカテゴリとなる化合物を取得した。これらに対して塩の除去などの規範化処理を行い、約 1,100 万件の化合物データを準備した。分子骨格は Bemis-Murko が定めた framework を定義として用いた。化合物の原子全てを炭素に変換し、分子骨格の頂点（炭素）数が元の化合物の重原子の 2/3 以上のものを選択するなどの、更なるキュレーションを適用することで、約 43 万分子骨格を得た。これらの分子骨格から「構造式としては似ていないが、立体配座としては似ている分子骨格ペア」を構築した。構造式の類似度は extended connectivity fingerprints を用いた Tanimoto 類似度が低いものを選び、立体配座の類似度: Rapid overlay of chemical structures を用いた分子形状の類似度が高いペアのみを準備した。途中ランダムサンプリングなどを取り入れることで、多様な分子骨格ペアを約 50 万個準備し、それぞれ 8 層のエンコーダー・デコーダーブロックからなる Transformer モデルを確認した。

1.2. モデルの性能

モデルの性能評価のためにさまざまな標的マクロ分子に対して活性を持つ 6 種類の化合物セットを準備した。標的マクロ分子は kinase, protease, GPCR からそれぞれ 2 種類を選択した。活性化化合物骨格をモデ

ルに入力し、出力された分子骨格の **validity** (分子骨格として妥当か)、**diversity** (分子骨格は多様か)、**uniqueness** (重複骨格を除いた場合)、**novelty** (新規の分子骨格か)を評価した。例えば、**Dipeptidyl peptidase IV (DPP 4)** に対しての平均スコアとして、**validity 0.99, novelty: 0.83** となり分子骨格生成器としては十分な性能を示していることがわかった。加えて **DPP 4** に対しての構造式の類似度が目的とした値以下の割合は **0.97** であり、立体配座の類似度が狙った値以上となったのは **0.35** となり、ランダムに分子骨格を生成した場合と比較して有意に同一立体配座を取る分子骨格を生成できていることがわかった。

2 「有機合成の反応表現」

2.1. 構造式からの反応パラメータ予測

反応に関与する化合物の分子構造 (グラフ構造) から反応の収率を予測するニューラルネットワークモデル構築スキームを考案した。C-N クロスカップリングや鈴木・宮浦クロスカップリングのハイスループット実験データに対するレトロスペクティブな検証から、分子構造の電子的・立体的な特徴を記述子として用いた予測モデルより、予測精度の高い収率予測モデル構築を達成できた。同様に、リン酸不斉触媒を用いた **N, S** アセタール反応における選択性予測では、様々な既往の分子表現 (構造式に基づくもの、立体配座に基づくもの) を検討した結果、構造式に基づく **extended connectivity fingerprints** を反応表現に利用したアプローチが他のアプローチに対して有意に精度が高い結果となった。加えて、この方法では予測結果に対する寄与を構造式の原子や結合に色やその濃さとして反映することができる。いくつかの反応を可視化した結果から、合成化学者へのサポートとなる情報を提供ができることがその妥当性ととも確認することができた。

2.2 分子動力学シミュレーションを利用した分子表現開発

溶媒分子が化学反応に及ぼす影響を溶媒分子と溶質分子との相互作用の観点から表現するための記述子開発を行なった (現在継続進行中)。溶媒の影響を評価する系としては複雑である化学反応ではなく、手法開発のために任意の溶媒に対する溶解度予測を対象とした予測モデル構築状況について報告する。提案記述子は、溶質分子と溶媒分子との **velocity autocorrelation function** を高速フーリエ変換した **power spectrum** である。このスペクトルには動力学シミュレーションの結果としての溶媒分子と溶質分子の相互作用情報が含有されており、記述子として利用することを考えた。今回は溶質として **Benzoin** を用いて、9個の溶媒 (**dibutyl-ether, 1-butanol, toluene** など) それぞれと合わせて分子動力学シミュレーションを実行した。なお動力学計算では、一つの溶質分子に対して 215 個の溶媒分子を配置し平衡に到達した段階を初期配置としてシミュレーションを実施した。この際の **time step** は **2fp** で総時間 **500ps** のシミュレーションを行なった。**velocity autocorrelation function** の区間長は **5ps** とした。シミュレーションの結果として9つの溶質-溶媒 **power spectra** が得られ、これらのスペクトルを説明変数として目的変数を溶解度とした線形重回帰モデルを構築したが、**leave-one-out cross validation** による検証でのモデルの精度は **R²** が負の値となるなど、溶解度予測が全くできない結果となった。今回の提案手法としての **power spectrum** を記述子として利用するアプローチを再検討する必要がある一方で、引き続きシミュレーションに基づくアプローチを検討する予定である。

計画研究 A03-02 小島（データ駆動有機合成経路・反応予測モデルの構築）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

本計画班では、大規模データベースを用いての（A）反応予測および（B）逆合成経路探索に取り組んでいる。

（A）反応予測に関する進展状況

機械学習による反応予測ではしばしば典型的な反応に関してはよく予測できるものの、データベース中に含まれていない種類の反応に関しては、予測性能が限定的であるという欠点がある。そこで本プロジェクトでは大規模な反応データベースを用いるとともに、化学研究者とAI研究者が共同でデータベースおよびモデルの改良を行うことで、多様な反応に関して高い予測性能のモデル構築を目指している。

具体的には、近年の深層学習の進歩により注目されている技術である大規模なデータベースによる分子・反応に関する基盤モデルの作成を行っている。基盤モデルは ChatGPT をはじめとして、画像や自然言語の分野で大きく発展しており、これらのアプローチの化学反応への応用可能性を検討していく。

中間評価時点ではまずは化学反応に関する公開データベースである Open Reaction Database (ORD) を使用した化学反応の基にしたモデル構築を行い、有機化学分野でのこのアプローチの有効性を実証することをおこなう。我々が開発した ReactionT5 は化学反応をテキスト化し、自然言語処理の技術を利用して反応の予測を行う（図1）。このモデルでは、反応をテキスト表現し、反応に関する情報の一部を隠して問い合わせると、隠れている部分に関して返答するモデルになっており、これによって反応に関する様々な質問（クエリ）に対して応答可能なモデルとなっている。

中間評価以降、本領域で構築するデータベースからデータを加えることで、より広範な反応に適用可能な反応予測モデルの構築を目指す。また、中間評価時までに大規模データベースにどれくらいのデータを追加することで、どれくらいの性能が期待できるのかといった傾向を明らかにし、今後のデータ収集に関する知見にも繋げていく。

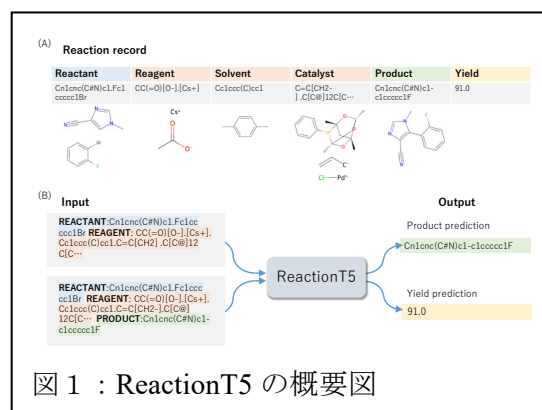


図1：ReactionT5の概要図

（B）逆合成経路探索に関する進展状況

多段階の反応を予測する逆合成経路探索に関しても同様に、既存データベースと本プロジェクトのデータベースを組み合わせ、幅広い反応を含む合成経路予測を行うことを目指している。これらに関連して以下の二つの課題に取り組んでおり、中間評価までに主に課題1に取り組み、課題2に繋がるベースの構築を行う。

課題1：AIによる合成経路予測においては、可能なパターンの数が膨大になる

課題2：AIによる合成経路の予測は特定の反応の使用に偏る傾向がある

課題1について、人間の合成研究者は経験的な知識を駆使してその可能なパターンの中から経験的に良い経路を選択している。我々は合成研究者の知見をAIにおける探索に取り入れることでより効果的かつ高速な探索を目指していく。このためには、有機合成研究者にこのAIを使ってもらい、フィードバックを得ながら改良していく必要があり、そのために、我々は既に反応予測や逆合成経路解析を含む予測モデルを公開している（kGCN：<https://github.com/clinfo/kGCN>）。

本プロジェクトでも既存ツールを活用しつつ、有機合成の専門家と共同で実装を改良したツールを随時公開していく予定である。このようなオープンかつカスタマイズが容易な深層学習による逆合成経路解析システムは世界的にも存在しないことから、高いインパクトが期待できるとともに、実際の有機合

成化学者からのフィードバックにより、現場で使いやすいソフトウェアとなるように、中間評価までに一連のツールの改良を行う。また、課題2は、学習対象としているデータベースの偏りに由来しているため、より多様な反応を含むデータベースの構築が有効なアプローチであり、本プロジェクトで構築するデータベースを活用していくことが有効であると考え。そのために、容易に利用者が反応を追加して合成経路探索が行うことが出来るようなツールの改良も加えて行っていく。

(2) 得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果 (計画研究)

(A) 反応予測に関する成果

大規模データベースを用いた反応予測モデルを構築するために、本プロジェクトにおいて、これまでに化学反応に関する公開データベースである Open Reaction Database (ORD) を使用し、化学反応の基盤モデルである ReactionT5 を構築した (<https://arxiv.org/abs/2311.06708>)。ReactionT5 は、生成物予測や収率予測において従来手法より優れた性能を示すことが確認できた。このモデルは広く利用してもらえよう、HuggingFace などの機械学習モデル共有プラットフォームを利用して公開済みである。

特に、この ReactionT5 では大量のデータを用いた事前学習をあらかじめ行ったものを公開しているので、新たな反応であっても30サンプル程度のデータがあれば、未知の反応に対しても高い性能で予測できる可能性があることが分かった (図2)。

(B) 逆合成経路探索に関する成果

逆合成経路解析に関して、これまで開発してきた逆合成経路探索のツールである ReTRek を公開し、利用者からのフィードバックで、より簡易的に使いたいとの要求から Python から使える (RetRekPy: <https://github.com/clinfo/retrekpy>) の開発と公開、および、逆合瀬経路解析ツールの ReTRek を簡単に使うための導入手引きの整備を行った (図3)。特に、この実装をさらに進めた技術として A01 高須グループと連携で合成の知見をより取り入れることが出来るようなシステム構築を継続中である。今後、これらのツールに、現場の有機化学者がより自分たちの反応に必要な反応などを簡単に検索・追加できるような機能を加え、実際に反応を加えて学習可能な機能を追加していく計画である。また、Python 無しでより容易に使うことが出来るインターフェースも開発し、より広範な有機合成化学者に使ってもらうことを可能にし、有機合成の知見をさらに取り入れたシステムを開発していく計画である。

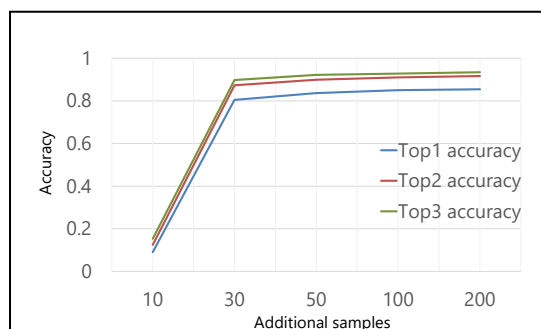


図2 : ReactionT5 の追加学習の効果
(横軸が追加で学習したデータ数、縦軸が予測精度)

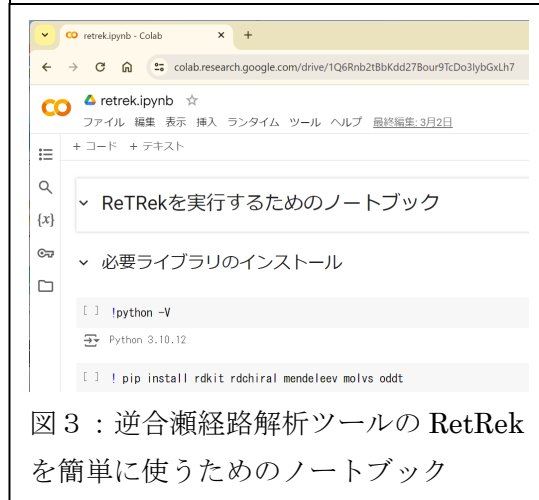


図3 : 逆合瀬経路解析ツールの RetRek を簡単に使うためのノートブック

計画研究 A03-03 武田（機械学習による複数反応条件の迅速最適化）

（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

本研究では、実験・理論・シミュレーション・インフォマティクスを領域独自のデータベース上で徹底的に活用して、新たな複数反応条件の自動最適化手法の開発を目指す。さらに、開発した新たな手法の A1 班と A2 班による検証（フィードバック）を徹底活用して、手法を磨き上げる。

領域設定期間中において、少数データからの最適化を可能にするための異実験系への既存知識の有効活用方法を検討する。具体的には、階層型ニューラルネットワークの深層学習における転移学習のように、既存学習結果を異なる問題に適用することが考えられる。ただし、深層学習における転移学習は、大量のデータを用いて学習した階層型ニューラルネットワークを転用するものであり、転用前には大量のデータが必要である。これに対して、本研究で対象とする有機化学実験においては、そもそも大量のデータがない。そこで、大量のデータで学習する代わりに有機化学研究者の持つドメイン知識を機械学習に組み込む方法論を開発する（図 1）。大量のデータのみから学習した結果に対して、有機化学研究者のもつドメイン知識はより汎用性を有していると考えられるため、異実験系への汎用性や再利用性に富むと考えられる。

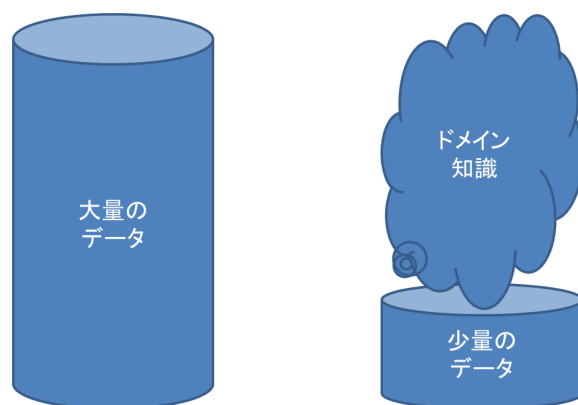


図1 ドメイン知識の活用

このとき、重要なことは表に出ない失敗データ（ここでいう失敗データは、正しく実験できていないデータではなく、実験そのものは正しく行えているが実験者が所望する結果を得られなかったデータを指す）も含めて情報収集することである。一般には成功したデータのみが表出し、失敗データは情報として利用されることはない。しかし、当該実験条件では当該実験者の所望する結果が得られないということ自体も情報として活用することで、対象領域の選択には有用な情報となる可能性がある。さらに、失敗データは当該実験者にとって所望する結果を得られていないが、異なる実験者にとっては有用な情報を含む可能性がある。そこで、失敗データを含めて情報収集し、有効活用するための方法論を開発する。

中間評価実施時までは、データベースを使うことはできていないが、共同研究として個別にデータ連携して進めた。A2-08 間瀬とともにマイクロ波加熱フローリアクタを用いて実験条件の迅速最適化アルゴリズムを開発した。また、A1-05 安田とともに複数モデルをアンサンブルすることにより安定して高精度の予測が可能となる手法を解はった。さらに、A2-06 榎山とともに失敗データを含めて、数少ない実験データを有効活用するために、有機化学研究者のもつドメイン知識を活用する手法を開発した。開発した手法では、物質間の関係を用いることにより、外挿領域を高い信頼性をもって予測することが可能となった。物質間の関係は有機化学者のもつドメイン知識に相当するものであるが、このドメイン知識を変数（仮想変数と呼ぶ）として機械学習により抽出した。外挿領域の予測においては、敵対的生成 AI で用いられている手法を応用し、「予測値の生成」と「実験値と予測値を合わせた全データの予測」を敵対させることにより、実験値と予測値が整合した信頼性の高い外挿予測を可能とした。

中間評価後は、領域で拡充を進めているデータベースの活用に着手することにより、複数条件の迅速に

同時最適化する手法の開発を進める。このとき、実験空間を適切に把握し、説明性を確保することも最適化と同時に達成できる方法論を A2-04 滝澤とともに開発する。

表 1 領域設定期間内及び中間評価前後の研究

新たな複数反応条件の自動最適化手法の開発	
中間評価前	中間評価後
複数条件最適化 (間瀬) 複数モデルのアンサンブル (安田) 高信頼性外挿領域予測 (鍛山)	データベースの活用 複数条件の迅速最適化 説明性と迅速性の両立 (滝澤)

(2) 得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

(計画研究)

A2-08 間瀬とはマイクロ波加熱フローリアクタを用いて実験条件の迅速最適化アルゴリズムを開発した。本手法により最適条件を探索するための実験回数を従来の 1 / 3 程度まで低減することができた。その成果は第 24 回化学工学会学生発表会で発表した。

A1-05 安田とは基質選択性認識触媒の開発において、触媒構造による基質選択性の予測およびその予測結果を用いた触媒構造の最適化を行った。予測モデルとして、複数モデルをアンサンブルすることにより安定して高い精度で予測できる手法を開発した。本モデルを用いて最適化した構造が高い基質選択性を有することを実験的に確かめられた。本成果は国際会議 (International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry, 19th APCChE)、国内学会 (第 66 回自動制御連合講演会) で発表するとともに、Org. Biomol. Chem.誌の論文として掲載決定され、当該研究のイラストが当該 Issue のフロントカバーに採用された。

A2-06 鍛山とはフッ素修飾したペリレンのハロゲン化反応の収率改善について、高信頼性の外挿領域予測手法を開発した。本手法により、未実験条件の実験値のみならず、直接的な実験を行うことのできない条件の実験値であっても高い信頼性をもって予測できた。さらに、仮想変数により物質間の関係を抽出し、反応を定量的に理解することにも寄与した。本成果は、国内学会 (第 25 回ヨウ素学会シンポジウム、第 65 回自動制御連合講演会、第 25 回化学工学会学生発表会、)、国際会議 (The 7th Gratama workshop, International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry, ESCAPE34-PSE24) で発表するとともに、査読なしオープンジャーナル ChemRxiv で公開した。現在、Industrial & Engineering Chemistry Research に投稿して審査中である。

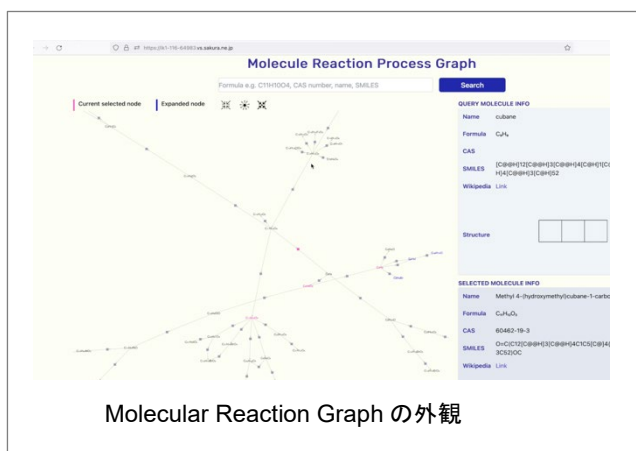
計画研究 A03-04 松原（データ駆動手法による素反応条件およびアウトプット予測と実証）

(1) 設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

本申請では、i) 領域内での実験結果から生じるデータを利用し、合成に特化した独自の「グラフ型データベース」構築、ii) そのデータベースによる自動反応条件設定システムを開発し、iii) 自動合成装置の利用によりその条件の可否を検討し、iv) さらにバッチ法からフロー法への自動条件変換を検討し、「デジタル有機合成」の実用性を示すことを、領域設定期間内達成目標とし、課題研究に着手した。中間評価実施時には、4項目に対し、i) データベースの形を決定し入力可能にする、ii) 反応条件設定システムの決定、iii) 自動合成デバイスの設計と試作、iv) フロー法への展開手法の検討という達成目標を設定した。それぞれの進展状況を記す。

i) データベース構築について

化合物をどのようにデータ駆動科学で表現するのか、というのは実は完全に解決されておらず、正解も見出されていない。個々のデータを教師データとする機械学習手法では、例えば分子記述子による表現が主流といなっている。しかし、現在様々な知識を総合的に捉えて利用する AI 手法が発達してきた状況で、このような分子表現が適切かを再考する時期に来ている。分子構造の背景に物性を反映することは現在の分子記述子の利用で可能であるが、合成化学者は、分子を合成経路による分子群として捉えているのではないかと考え、それを再現できるデータベースの構築を開始した。そこで、分子の合成経路をエッジ、分子をノードとするネットワーク型のデータベースを構築することにした。その外観を左図に示す。研究者が実際の合成実験をした際の原料と生成物の「ノード」を矢印で変換



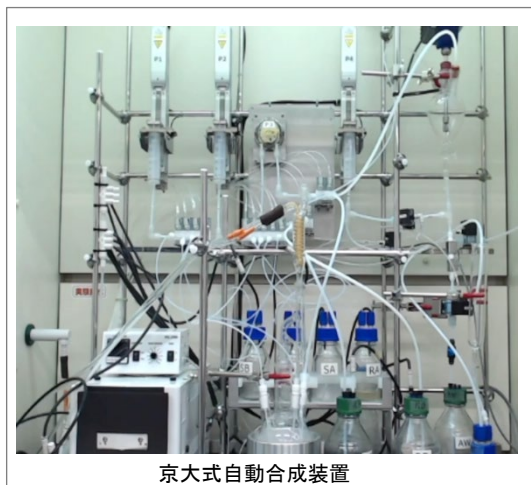
方向を表現し、エッジには反応手順を収納している。このデータベースは、現時点ではウェブ入力ではないが、ウェブ入力可能とし、実験ノートと同レベルの使い方を可能にすることを目指している。また、エッジに収納する反応手順は、達成目標 iii)の自動合成装置の利用に適用するため、マーメイド記法で記している。

ii) 反応条件設定システムの決定

自動反応条件設定は、中でも MIT の Coley 教授らが開発した 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、粗い条件設定で先に実際の合成実験結果を得ることにより、ベイズ最適化などで、補正するのが実際的ということを示しており、自動合成装置の稼働の重要性を示したものと言える。本研究では、RCRに加え、現在大幅に改良された SYNTHIA™の機能を使用すれば十分と結論づけている。

iii) 自動合成デバイスの設計と試作

Cronin (グラスゴー大) が示した“Chemputor”を試作し(図:京大式自動合成装置), 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、



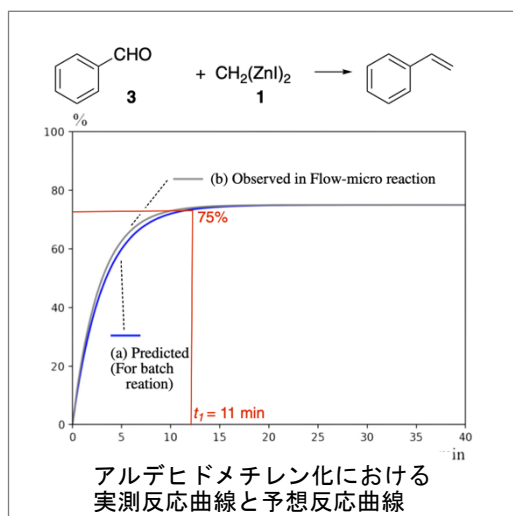
ビジュアルプログラミングに書き換え, 実験手順の入力が極めて容易にした。本体は, Cronin-Chemputor の性能を十分再現できるものとなったが, 現時点では, エステル化・アセタール化・アミド化において 0.3mol の実験が可能であることを示せた。解決すべき課題となったのは, 実験手順入力の自動化である。ビジュアルプログラミングとして簡略化してあるが, 実験手順の読み取りと入力をリンクさせ, 自動化する可能性を検討した。目的のためには, 実験手順文 (SI:Supporting Information に記載の文章) を, まずマーメイド記法に変換し, そこからデバイスに応じたプログラムへ変換する工程が必要である。この際, 文章からマーメイド

記法への自動変換が鍵となったが, Chat GPT の進化に伴い, この変換がほぼ間違いなく行えるようになってきている。

iv) フロー法への展開

有機反応開発後, もっとも必要とされるのは, その反応がどのように進行するか, すなわち, 自分の必要な基質に適用した際に, どのような収率が得られるかという点である。それに適切な反応時間の情報が加われば極めて有用になる。我々が既に開発しているアルデヒドの Wittig 型メチレン化反応

は, 多くの物質変換に関して多用されている反応である。この反応の速度曲線を予測できるようにすれば, 前述の二つの情報が同時に得られると着想した。そこで, 27 のアルデヒドに関して収率の時間変化のデータを収集し, 速度曲線のデータを教師データとした。その曲線を関数に変換した上で, 時間と収率の関係を求め, その係数の予測を分子記述子との関係で回帰分析した。その結果, 任意のアルデヒドに対して, 最高到達収率とそれに要する時間を同時に予測できるようになった(左図)。このことは, バッチ反応のデータから, フロー合成に展開した場合, フロー装置における滞留時間の設定に非常に有効であることも証明した。このように, 速度式の予測という新分野を開拓することができるようになって



いる。

(2) 得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

上記報告の内, iv) フロー法への展開に関しては, A03 班矢田陽代表のグループ(計画班)との共同研究として実施した。成果として論文を一報だしている(研究発表の状況参照)。i) のデータベースに関しては, 扱うデータとしてキューバン化合物関連の変換反応を用いている。この変換反応は, 我々のグループが開発したものであるが, 一部オーストラリア Queensland University の C. Williams 教授との国際共同研究となっており, 成果として論文を一報だしている(研究発表の状況参照)。自動合成装置に関しては A02 班計画班外輪健一郎代表のグループと, 榎山儀恵代表のグループと協力して研究に当たっている。

計画研究 A03-05 矢田（予測モデル逆解析に基づく触媒自動設計技術の開発）

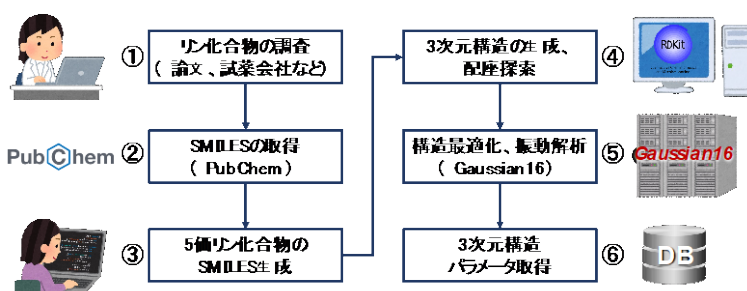
（1）設定期間内及び中間評価実施時までの目標、中間評価実施時までの進展

これまでの触媒設計・開発は、実験化学者による触媒設計、実験による触媒合成と性能検証という試行錯誤の繰り返しが必要であった。このような旧態依然とした触媒開発を刷新するため、機械学習を活用した新規触媒設計技術の開発が国内外で進められている。しかし、機械学習によって触媒活性を予測するためには、触媒分子の記述子（パラメーター）を研究者の知識や経験などをもとに準備する必要がある。また、触媒設計自体は依然として実験化学者の知識や経験に基づいて実施しなければならないことが課題として残されていた。そこで本研究では、機械学習等のデータ科学的手法を駆使して触媒を自動設計するための技術開発を行っている。具体的には、①予測モデルの逆解析によって所望の性能を有する触媒の分子記述子の組み合わせを提案する技術、②触媒分子構造の自動生成技術、③触媒合成経路設計技術、を融合させた触媒自動設計技術の開発を行う。実験化学者による触媒設計を効率化できるだけでなく、経験や勘に基づいた触媒設計では創造できなかった新奇な構造を有する触媒の発見の可能性が飛躍的に向上することを期待している。また、新奇な触媒に対して研究者の創造力・発想などの知的作業を駆使することで、新しい知見・価値の創成や原理・原則の発見に繋がり、触媒化学の発展・進歩が期待される。中間報告までに、予測モデルの逆解析によって所望の性能を有する触媒の分子記述子の組み合わせを提案する技術を開発し、中間評価以降に触媒分子構造の自動生成技術や触媒合成経路設計技術の開発を完了し、予測モデル逆解析に基づく触媒自動設計技術開発を完了することを目指す。

（2）得られた成果及び連携している公募研究で得られた成果

（計画研究）

触媒反応の予測モデル構築に関して、触媒の分子記述子として転移学習を活用したデータ駆動型分子記述子を活用することにした。すでに転移学習による分子記述子設計の基盤技術の開発に成功していたが、本手法に適用できる化合物は、転移学習に用いたデータセットのフレームワークの範囲内に限定されていた。そこで現在、触媒開発に本技術を適用するために、データセットの拡張を進めた。具体的には、遷移金属触媒反応の用いられるリン配位子設計への転移学習の活用を念頭に、図の①～⑥に示したような一連の流れによるデータ生成を実施した。リン化合物以外にも、不斉触媒反応で用いられる光学活性ビスオキサゾリン配位子（Box 配位子）や反応溶媒についても、同様の手法によるデータセットの拡張を進め、現在は表にある通りの化合物数の量子化学計算データセットの計算が完了している。



内容	化合物数	配座探索	配座異性体	Gaussian計算条件	logファイル
ホスフィン配位子	2185	RDKit (ETKDG)	最安定構造のみ	B3LYP/6-31G(2df,p)	○
ホスフィンオキソド	914				○
ホスフィンスルフィド	914				○
反応溶媒	272	CONFLEX (MMFF94)	全て	B3LYP/6-31G(d,p)	○
Box配位子	99	CREST ³⁾ (GFN2-xTB)			○
Krakenデータ ^{1,2)}	2013			PBE-D3BJ/6-31+G(d,p)	×

1) A. Aspuru-Guzik et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1205–1217. 2) <https://kraken.cs.toronto.edu/dashboard>.
3) S. Grimme et al. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2020**, *22*, 7169–7192.

また、量子化学計算データをさまざまな触媒反応の最適化等にも利用するためには、計算結果から記述子を抽出し、データベース化しておく必要がある。そこで、触媒自動設計や最適化への適用を想定した触媒データベース構築も構築した。現在のところは、Python を使ったプロトタイプの構築まで完了した。このデータベースでは、量子化学計算データセットを選択し、SMILES や CAS 番号などによって完全一致または部分一致する化合物を検索可能である。また、検索した化合物の記述子一覧や分子構造の表示、データセットのダウンロードが可能である。

今後は、さまざまな化合物のデータセットを収集するとともに、触媒データベースに必要な機能を拡充と、有機化合物の

触媒データベース

CSVファイル選択: [descriptors_am03.csv]

検索式: [SMILES]

検索結果

ID	CAS	smiles	dipolemoment
0	564483-18-7	CC(C)1c1cc(C(C)C)1-c2ccccc2P(C2CCCC2)C2CCCC2)c(C(C)C)c1	1.258121923
1	1160556-64-8	CN(C)1cccc(N(C)C)1-c1ccccc1P(C1CCCC1)C1CCCC1	0.817151886
2	1356823-31-8	COc1cccc(OC)c1-c1ccccc1P(C1CCCC1)C1CCCC1	0.91118665
3	787618-22-8	CC(C)Oc1cccc(OC(C)C)c1-c1ccccc1P(C1CCCC1)C1CCCC1	1.02723355

ID: 26 ID: 27 ID: 28 ID: 29

DFT 計算や記述子抽出の自動化ワークフローとの連携などについて検討を進めていく予定である。

(連携する公募研究)

A01-20 納戸 直木 (光触媒的フェノール合成反応における反応性分類モデルの開発)

本共同研究では、有機フォトレドックス触媒を用いた反応系におけるメカニズムの理解、また新規触媒の開発に利用できる機械学習法の開発に取り組んだ。有機物をベースとしたフォトレドックス触媒の活用は、医薬品合成等の高難度分子変換における貴金属の使用を最小限にする上で有効であるが、これらの設計において重要な要素に関しては未だ解明されていない部分が多い。また、有機フォトレドックス触媒には理論上非常に多くの候補化合物が存在するため、これらの中から特に優れたものを見出すことは容易でなく、真に有効なものが見逃されている可能性も高い。本共同研究では、コンピュータの統計学的手法により、膨大な情報の的確な処理をサポートする手法の確立が、これらの問題を解決する上で有効であると考え、触媒活性の更なる理解と触媒のイン・シリコ・スクリーニングを可能にする機械学習法の開発に取り組んだ。具体的には、無機ニッケル (II) 塩と光増感剤を用いたフェノール合成法に取り組み、また、本反応における有機光増感剤の触媒活性の調査を通して得られた結果を用いて、これらの活性予測に利用することができる分類モデルの開発に挑戦した。具体的には、反応収率 80%以上の化合物を合成の価値がある触媒と設定し、機械学習により対象とする触媒の Yes/No を判断するモデルを開発した。反応時間は 2 時間と 12 時間をミックスしており、「最低 12 時間の反応によって 80%を超える収率を与えられる触媒を見出す AI (2 時間で Yes のものは特に有望であると考え)」の構築を試みた。密度汎関数理論 (DFT) 計算を用いて作成した有機光増感剤の物性を表す記述子と、RDKit により抽出した有機光増感剤の構造的特徴 (含まれる官能基等) を表す記述子を準備した。これらの記述子を 3 クラス分類に適用した結果、DFT 由来の記述子と RDKit 由来の記述子を組み合わせる場合に、片方の記述子のみを用いた場合に比べて、幅広い探索領域でより正確かつ網羅性の高い分類モデルの構築が可能であることを明らかにした (*Ange. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e20221910.)。

A03-04 松原 誠二郎 (フローマイクロリアクターにおける反応条件と収率を提案する機械学習技術の開発)

本共同研究では、29 個の基質のバッチ反応データに基づく機械学習を使用して、ビス (ヨード亜鉛) メタンによる任意のアルデヒドの Wittig 型メチレン化の反応速度グラフを予測するための機械学習モデルを構築した。予測された反応速度グラフは、達成可能な最高収率と最小反応時間を同時に決定可能であり、これはフローマイクロリアクター内でビス(ヨード亜鉛)メタンによるメチレン化の最高収率を得るために必要な滞留時間を予測することを可能にした。

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、主催シンポジウム等の状況。令和6年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

（班員が多いため、関連性の高い主要な研究発表だけに絞って記載する）

【計 A01-01 大嶋孝志】（論文） Sawamura, J.; Ieiri, D.; *Yazaki, R.; *Ohshima, T. *Precis. Chem.* **2024**, *2*, 14. Saito, N.; Nawachi, A.; Kondo, Y.; Choi, J.; Morimoto, H.; *Ohshima, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, *96*, 465–474. Yamada, K.; Kondo, Y.; Kitamura, A.; Kadota, T.; *Morimoto, H.; *Ohshima, T. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 3158. Tanaka, T.; Koga, Y.; Honda, Y.; Tsuruta, A.; Matsunaga, N.; Koyanagi, S.; Ohdo, S.; *Yazaki, R.; *Ohshima, T. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 824. Tsuji, T.; Hashiguchi, K.; Yoshida, M.; Ikeda, T.; Koga, Y.; Honda, Y.; Tanaka, T.; Re, S.; Mizuguchi, K.; Takahashi, D.; *Yazaki, R.; *Ohshima, T. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 304. (学会) 4th Nobel Turing Challenge Initiative Workshop, Ohshima, T. Feb. 2024, Tokyo, Japan. AIMECS 2023, Ohshima, T. Jun. 2023, Seoul, Korea. SICC-11, Ohshima, T. Dec. 2022, Singapore. (特許) (メタ) アクリル酸エステルの製造方法, 佐藤直正, 大嶋孝志, 松田康義, 高木優, 三菱ケミカル(株), 九州大学, 特願 2023-108120 (主催) ISDigiTOS-2, 2023年12月6日, 淡路夢舞台国際会議場 (受賞) 2024年度長瀬研究振興賞, 大嶋孝志

【計 A01-02 小池隆司】（論文） *Koike, T. *Synlett* **2024**, *35*, 412. *Koike, T.; Okumura, R.; Kato, T.; Abe, M.; Akita, M. *ChemCatChem.* **2023**, *15*, e202201311. (書籍) Chap 53 Synthesis of Organofluorine Compounds. Koike, T. In *Springer Handbook of Inorganic Photochemistry*; Bahnemann, D. W.; Patrocínio, A. O. T. Eds.; Springer, 2022; pp 1563. Chap 8 Photochemical Paired Transformations. Koike, T.; Akita, M. In *Organic Redox Chemistry*; Yoshida, J.-i.; Patureau, F. W. Eds.; Wiley-VCH, 2021; pp 187.

【計 A01-03 笹野裕介】（論文） Nishijima, M.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y.; *Araki, Y. *ACS Omega* **2023**, *8*, 49067. Kuriyama, Y.; Sasano, Y.; *Iwabuchi, Y. *Front. Chem.* **2023**, *11*, 1251299. Toda, M.; Sasano, Y.; Takahashi, M.; Fujiki, S.; Kasabata, K.; Ono, T.; Sato, K.; Kashiwagi, Y.; *Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 1434. (学会) The 11th Singapore International Chemistry Conference, Sasano, Y. December 2022, Singapore. (特許) テトラゼン化合物、テトラゼンラジカル塩化合物、テトラゼン型アルコール酸化触媒、テトラゼンラジカル塩型アルコール酸化触媒、およびそれを用いたアルコール酸化方法, 笹野裕介, 岩淵好治, 大城彩里, 権塚相, 東北大学, 特願 2023-185949. (受賞) JISEDAI Symposium Lectureship Award, Sasano, Y. 日本薬学会奨励賞, 笹野裕介

【計 A01-04 高須清誠】（論文） *Yamaoka, Y.; Imahori, H.; Namioka, M.; Nishina, R.; Kobori, Y.; Ueda, M.; Shindo, M.; *Takasu, K. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 1896. Tawatari, T.; Kato, R.; Kudo, R.; *Takasu, K.; *Takikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *61*, e202300704. Yamaoka, Y.; Yamasaki, D.; Kajiwarra, D.; Shinosaki, M.; Yamada, K.; Takasu, K. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4389. (学会) マイクロ化学生産グループ 2023年度第一回会議, 高須清誠 2023年7月, 京都. 岐阜薬科大学講演会, 高須清誠 2023年6月, 岐阜. (書籍) フローマイクロ合成の最新動向, 深瀬浩一、永木愛一郎(編), 高須清誠, ファインケミカル合成プロセス、シーエムシー出版、2021, pp 102 (主催) 日本プロセス化学会ウィンターシンポジウム, 2022年12月, 京都. 日本薬学会第143年会シンポジウム, 2023年3月, 札幌.

【計 A01-05 安田誠】（論文） Sugihara, N.; *Nishimoto, Y.; Osakada, Y.; Fujitsuka, M.; Abe, M.; *Yasuda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202401117. Mizuno, Y.; Nogata, A.; Suzuki, M.; Nakayama, K.; Hisaki, I.; *Kishi, R.; *Konishi, A.; *Yasuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 20595. Wang, F.; *Nishimoto, Y.; *Yasuda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204462. Suzuki, K.; Sugihara, N.; *Nishimoto, Y.; *Yasuda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201883. Horii, K.; Kishi, R.; Nakano, M.; Shiomi, D.; Sato, K.; *Konishi, A.; *Yasuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3370. Wang, F.; *Nishimoto, Y.; *Yasuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20616. (学会) 第33回万有仙台シンポジウム, 安田誠, 2022年5月, 仙台. (主催) International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry 2023~ISDigiTOS-2, ICAMS-3, & CREST-OS-FRIR~, 2023年12月5–8日, 淡路夢舞台国際会議場.

【計 A01-06 山口潤一郎】（論文） Iizumi, K.; Tanaka, H.; Muto, K.; *Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 3977. Miyazaki, R.; *Muto, K.; *Yamaguchi, J. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 7419. Nakahara, H.; *Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8083. Kurosawa, M. B.; Kato, K.; Muto, K.; *Yamaguchi, J. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 10743. Aida, K.; Hirao, M.; Funabashi, A.; Sugimura, N.; *Ota, E.; *Yamaguchi, J. *Chem.* **2022**, *8*, 1762. Komatsuda, M.; Suto, A.; Kondo, H.; Takada, Jr., H.; Kato, K.; Saito, B.; *Yamaguchi, J. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 665. (学会) 北京大学講演会, Yamaguchi, J., 2023年10月, 北京. ICOS-23, Yamaguchi, J., 2023年10月, 上海. (主催) 第123回有機合成シンポジウム, 2023年11月7–8日, 早稲田大学国際会議場. 第121回有機合成シンポジウム, 2022年11月8–9日, 早稲田大学国際会議場. (受賞) Mukaiyama Award 2024, 山口潤一郎.

【計 A02-01 菅誠治】(論文) *Mitsudo, K.; Okumura, Y.; Yohena, K.; Kurimoto, Y.; Sato, E.; Suga, S. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3476. *Sato, E.; Tachiwaki, G.; Fujii, M.; Mitsudo, K.; Washio, T.; Takizawa, S.; Suga, S. *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *28*, 1422. (学会) International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry ~ISDigiTOS-2, ICAMS-3, & CREST-OS-FRIR~, Suga, S. December 2023, Hyogo (書籍) 第 18 章 拡張 π 電子系分子の電解合成, 光藤耕一, 菅誠治, 有機電解合成の新潮流, シーエムシー出版, 2021; pp.248. (受賞) 令和 5 年度有機電子移動化学学術賞, 菅誠治

【計 A02-02 跡部真人】(論文) Furutani, Y.; Shimizu, Y.; Harada, J.; Muto, Y.; Yonezawa, A.; Iguchi, S.; Shida, N.; Atobe, M. *ACS. Cat.* **2024**, in press. DOI: 10.1021/acscatal.4c01097. Nogami, S.; Shida, N.; Iguchi, S.; Nagasawa, K.; Inoue, H.; Yamanaka, I.; *Mitsushima, S.; Atobe, M. *ACS. Cat.* **2022**, *12*, 5430. Naito, Y.; Kondo, M.; Nakamura, Y.; Shida, N.; Ishikawa, K.; *Washio, T.; *Takizawa, S.; Atobe, M. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 3893. (学会) International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry 2023, Atobe, M. December 2023, Hyogo (書籍) Development of Novel Organic Electrosynthetic Processes Using Electrochemical Flow Microreactor. Atobe, M.; Shida, N. In *Middle Molecular Strategy, Flow Synthesis to Functional Molecules*; Fukase, K.; Doi, T., Eds.; Springer Nature Singapore, 2021; pp 297. (特許) 環状アミンの製造装置及び環状アミンの製造方法, 跡部真人, 信田尚毅, 清水勇吾, 横浜国立大学, 特願 2022-134327. (主催) 10th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, 2022 年 6 月 14~15 日, 慶應義塾大学日吉キャンパス (受賞) 令和 5 年度横浜国立大学優秀研究者表彰 (社会貢献賞), 跡部真人. 電気化学会フェロー表彰, 跡部真人. 2022 年度日本ソノケミストリー学会功績賞, 跡部真人. 2022 年度電気化学会論文賞, 中村悠人, 佐藤康司, 信田尚毅, 跡部真人

【計 A02-03 外輪健一郎】(論文) Jiang X.; Sotowa K.-I.; Tonomura O.; Oh T. H. *Chem. Eng. Process.* **2023**, *194*, 109578. Jiang X.; Li S.; Sotowa K.-I.; Tonomura O.; Oh T. H. *Chem. Eng. J.* **2023**, *471*, 144546. (学会) ICoST 2023, Sotowa, K.-I. February 2023, Johor Bahru. (書籍) 7.2 混合・攪拌, 外輪健一郎, 実例で学ぶ化学工学, 丸善, 2022, pp.68.

【計 A02-04 滝澤忍】(論文) Salem, M. S. H.; Dubois, C.; Takamura, Y.; Kitajima, A.; Kawai, T.; Takizawa, S.; *Kirihara, M. *Green Chem.* **2024**, *26*, 375–383. Kondo, M.; Wathsala, H. D. P.; Salem, M. S. H.; Ishikawa, K.; Hara, S.; Takaai, T.; *Washio, T.; Sasai, H.; Takizawa, S. *Commun. Chem.* **2022**, *5*, 148. Kondo, M.; Nakamura, Y.; Shida, N.; Ishikawa, K.; *Washio, T.; Takizawa, S.; Atobe, M. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 3893. (学会) International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry ~ISDigiTOS-2, ICAMS-3, & CREST-OS-FRIR~ & Pre-conference of International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry, Takizawa, S. December 2023, Hyogo (書籍) バイズ最適化による電解・フロー精密有機合成反応条件の探索と効率化. 近藤健, 滝澤忍, 実験の自動化・自律化による R&D の効率化と運用方法, 技術情報協会, 2023, pp448. (特許) 新規なデヒドロヘテロヘリセン化合物およびその製造方法, 滝澤忍, 笹井宏明, 佐古真, 近藤健, カーリド エムディ イムルル, 大阪大学, 特願 2020-189525. 芳香族, 脂肪族又は脂環式過カルボン酸化合物の製造方法, 桐原正之, 高村侑矢, 川合巧真, 滝澤忍, モハメド・サレム・ヘフニ・サレム・モハメド, 特願 2023-192801. (受賞) 第 5 回物質・デバイス共同研究賞, 近藤健, 滝澤忍

【計 A02-05 矢島知子】(論文) Tagami, K.; Kondo, M.; Takizawa, S.; Mase, N.; Yajima, T. *J. Fluor. Chem.*, **2024**, *276*, 110294. Kanbara, T.; Arase, M.; Tanaka, M.; Yamaguchi, A.; Tagami, K.; Yajima, T. *Chem Asian J.* **2023**, e202300035. (学会) 10th Pacific Symposium on Radical Chemistry, Yajima, T. July 2023, Kyoto (書籍) 第 5 章含フッ素材料のフォトレジストへの利用, 神原將, 矢島知子, フォトリジストの最先端技術 CMC 出版, **2022**; pp 94. (特許) 含フッ素環状化合物の製造方法及び含フッ素環状化合物, 矢島知子, 神原將, 柴田桜子, 山口愛織, 香川巧, 東ソー・ファインケム (株), お茶の水女子大学, 特願 2023-009201. ポリイミド化合物, 矢島知子, 神原將, お茶の水女子大学, 特願 2022-579644.

【計 A02-06 榎山儀恵】(論文) Hori, T.; Kakinuma, S.; Ohtsuka, N.; Fujinami, T.; Suzuki, T.; Momiyama, N. *Synlett* **2023**, *34*, 2455–2460. Oishi, S.; Fujinami, T.; Masui, Y.; Suzuki, T.; Kato, M.; Ohtsuka, N.; Momiyama, N. *iScience* **2022**, *25*, 105220. (学会) The 2nd IMS-SKKU-UJN Symposium on Chemical Catalysis, Momiyama, N. October 2021, Korea (書籍) 三中心ハロゲン結合を基盤とする分子性触媒の創成—有機配位子と非金属活性中心の組み合わせ, 榎山儀恵, 「ファルマシア」最前線, 日本薬学会, 2022 ; 58 巻 10 号 pp. 948. (主催) 東海コンファレンス in 岡崎, 2024 年 1 月 10 日, 岡崎コンファレンスセンター

【計 A03-01 宮尾知幸】(論文) *Nonoguchi, Y.; Miyao, T.; Goto C.; Kawai, T.; Funatsu, K. *Adv. Mater. Interfaces* **2022**, *6*, 2101723. Asahara, R.; Miyao, T. *ACS Omega* **2022**, *7*, 30, 26952. Muhammad, A.; Louis, F.; Miyao, T.; Lee, S. H.; Chang, Y. T.; Matsusaki, M. *Materials Today Bio.* **2022**, *15*, 100332. (学会) ICAPPS, Miyao, T. October 2022, Indonesia. (書籍) ケモインフォマティクスにおけるデータ収集の最適化と解析手法 第 1 章 1 節 説明変数選定と記述子の設計法, 宮尾知幸, 技術情報協会, 2023 年 4 月

【計 A03-02 小島諒介】(論文) Iwata, H.; Nakai, T.; Komiya, T.; Matsumoto, S.; Kojima, R.; *Okuno, Y. *J. Chem. Inf. Model.* **2023**, *63*, 7392. Koyama, T.; *Matsumoto, S.; Iwata, H.; Kojima, R.; *Okuno, Y. *Chem. Inf. Model.* **2023**, *63*, 4552–4559. Ishida, S.; Terayama, K.; Kojima, R.; Takasu, K.; *Okuno, Y. *J. Chem. Inf. Model.* **2022**, *62*, 1357. (学会) 日本化学会第 104 春季年会, 小島諒介, 2024 年 3 月, 千葉

【計 A03-03 武田和宏】(論文) Tsutsui, Y.; Yanaka, I.; *Takeda, T.; Kondo, M.; Takizawa, S.; Kojima, R.; *Konishi, A.; *Yasuda, M. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, in press DOI: 10.1039/D4OB00408F. (学会) ESCAPE34-PSE24, Takeda, T.; Ohtsuka, N.; Suzuki, T.; Momiyama, N., June 2024, Florence. (受賞) 2023 年 3 月化学工学会 SIS 部会技術賞, 武田和宏

【計 A03-04 松原誠二郎】(論文) Takebe, H.; Yoshino, N.; Shimada, Y.; Williams, C. M.; *Matsubara, S. *Org. Lett.* **2023**, 25, 27–30. Takebe, H.; *Matsubara, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 37, e202200567. (学会) 日本化学会第 102 春季年会, 松原誠二郎, 2022 年 3 月, オンライン (書籍) 竹邊日和, 松原誠二郎, 「AI による逆合成解析の経路探索の手法と活用」技術情報協会「ケモインフォマティクスにおけるデータ収集の最適化と解析手法」2023 年, pp334.

【計 A03-05 矢田陽】(論文) Noto, N.; Yada, A.; Yanai, T.; *Saito, S. *Ange. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e20221910. *Nozawa-Kumada, K.; Matsuzawa, Y.; Hayashi, M.; Kobayashi, T.; Shigeno, M.; Yada, A.; *Kondo, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 366, 2241. (学会) MRM2021, Yada, A. December 2021, Yokohama. (書籍) 第 5 章 新規触媒開発 第 3 節 産業技術総合研究所の触媒開発におけるインフォマティクスの現状と展望, 矢田陽, 佐藤一彦, データ駆動型材料開発 ~オントロジーとマイニング, 計測と実験装置の自動制御~, 船津公人監修, エヌ・ティー・エス, 2021; pp.154.

【公 A01-07 吉野達彦】(論文) Huang, L.-T.; Kitakawa, Y.; Yamada, K.; Kamiyama, F.; Kojima, M.; *Yoshino, T.; *Matsunaga, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202305480. Tomita, E.; Kojima, M.; Nagashima, Y.; Tanaka, K.; Sugiyama, H.; Segawa, Y.; Furukawa, A.; Maenaka, K.; Maeda, S.; *Yoshino, T.; *Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202301259. Wakikawa, T.; Sekine, D.; Murata, Y.; Bunno, Y.; Kojima, M.; Nagashima, Y.; *Tanaka, K.; *Yoshino, T.; *Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202213659. (受賞) Chemist Award BCA 2023, 吉野達彦

【公 A01-08 久保田浩司】(論文) Kubota, K.*; Jiang, J.; Kamakura, Y.; Hisazumi, R.; Endo, T.; Miura, D.; Kubo, S.; Maeda, S.; Ito, H.* *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 1062. Seo, T.; Kubota, K.*; Ito, H.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202311531. Gao, Y.; Kubota, K.*; Ito, H.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202217723. Seo, T.; Kubota, K.*; Ito, H.* *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 6823. Gao, P.; Jiang, J.; Maeda, S.; Kubota, K.*; Ito, H.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202207118. (学会) 49th IUPAC World Chemistry Congress, Kubota, K. August 2023, Hague. SICCC, Kubota, K. December 2023, Singapore. (受賞) 令和 5 年度北海道大学大学院工学研究院若手教員奨励賞, 久保田浩司. 第 72 回 日本化学会進歩賞, 久保田浩司. 令和 4 年度北海道大学教育研究総長表彰, 久保田浩司. MechSustInd Prize: An INTERNATIONAL AWARD FOR YOUNG CHEMISTS, Koji Kubota.

【公 A01-09 清水洋平】(論文) Mejri, E.; Higashida, K.; Kondo, Y.; Nawachi, A.; Morimoto, H.; Ohshima, T.; *Sawamura, M.; *Shimizu, Y. *Org. Lett.* **2023**, 25, 4581. *Shimizu, Y.; *Kanai, M. *Chem. Rec.* **2023**, e202200273. (学会) 2022 年度 日本化学会北海道支部奨励賞 (若手) 受賞講演会, 清水洋平, 2023 年 2 月, 札幌 (受賞) 2022 年度日本化学会北海道支部奨励賞, 清水洋平

【公 A01-10 美多剛】(論文) *Hayashi, H.; Maeda, S.; *Mita, T. *Chem. Sci.* **2023**, 14, 11601. Takano, H.; Katsuyama, H.; Hayashi, H.; Harukawa, M.; Tsurui, M.; Shoji, S.; Hasegawa, Y.; Maeda, S.; *Mita, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202303435. Mangaonkar, S. R.; Hayashi, H.; Takano, H.; Kanna, W.; Maeda, S.; *Mita, T. *ACS Catal.* **2023**, 13, 2482. *Mita, T.; Takano, H.; Hayashi, H.; Kanna, W.; Harabuchi, Y.; Houk, K. N.; *Maeda, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 22985. Takano, H.; Katsuyama, H.; Hayashi, H.; Kanna, W.; Harabuchi, Y.; *Maeda, S.; *Mita, T. *Nat. Commun.* **2022**, 13, 7034. (学会) International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry, Mita, T., December 2023, Hyogo. (特許) 化合物の新規製造方法、新規化合物および金属触媒, 美多剛, 前田理, 高野秀明, 国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST), 特願 2021-131481

【公 A01-11 増田侑亮】(論文) *Masuda, Y.; Ikeshita, D.; Higashida, K.; Yoshida, M.; Ishida, N.; Murakami, M.; *Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 19060–19066. Shimosato, J.; *Sawamura, M.; *Masuda, Y. *Org. Lett.*, **2024**, 26, 2023. Yoshida, M.; *Sawamura, M.; *Masuda, Y. *Org. Chem. Front.* **2023**, 10, 3654. Yoshida, M.; *Sawamura, M.; *Masuda, Y. *ChemCatChem.*, **2022**, 14, e202200744. (学会) ICAT International Symposium on Catalysis 2023, Masuda, Y. July 2023, Hokkaido.

【公 A01-12 原田慎吾】(論文) *Harada, S.; Takenaka, H.; Ito, T.; Kanda, H.; *Nemoto, T. *Nat. Commun.* **2024**, 15, 2309. *Harada, S.; Hirose, S.; Takamura, M.; Furutani, M.; Hayashi, Y.; *Nemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 733. Ito, T.; *Harada, S.; Homma, H.; Okabe, A.; *Nemoto, T. *ACS Catal.* **2023**, 13, 147. Hashimoto, Y.; *Harada, S.; Kato, R.; Ikeda, K.; Nonnhoff, J.; *Gröger, H.; *Nemoto, T. *ACS Catal.* **2022**, 12, 14990. (学会) The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry, Harada S., February 2023, Chiba. (受賞) 第 37 回若い世代の特別講演証, 原田慎吾. Asian Core Program/Advanced Research Network Lectureship Award, Harada, S.

【公 A01-13 塩見慎也】(論文) Yoshidome, A.; Sakamoto, J.; Kohara, M.; Shiomi, S.; Hokaguchi, M.; Hitora, Y.; Kitajima, M.; Tsukamoto, S.; *Ishikawa, H. *Org. Lett.* **2023**, 25, 347.

【公 A01-14 岩崎孝紀】(論文) *Iwasaki, T.; Nozaki, K. *Nat. Rev. Chem.*, in press. DOI: 10.1038/s41570-024-00608-z. *Iwasaki, T.; Tsuge, K.; Naito, N.; *Nozaki, K. *Nat. Commun.* **2023**, 14, 3279. *Iwasaki, T.; Ishiga, W.; Pal, S.; Nozaki, K.; *Kambe, N.

ACS Catal. **2022**, *12*, 7936. (学会) NIICT2024, Iwasaki, T. March 2024, Hyderabad. (特許) 触媒、ホルムアミド類及び／又はアミン類の製造方法、ホルムアミド類及び／又はアルコール類の製造方法並びに錯体, 野崎京子、岩崎孝紀、柘植一輝、内藤直樹、東京大学, PCT/JP2023/004511. (受賞) 2023 年度 Best Teaching Award, 岩崎孝紀.

【公 A01-15 長友優典】(論文) Watanabe, A.; Nagatomo, M.; Hirose, A.; Hikone, Y.; Kishimoto, N.; Miura, S.; Yasutake, T.; Abe, T.; Misumi, S.; *Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 8746. Watanabe, T.; Oga, K.; Matoba, H.; Nagatomo, M.; *Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 25894. Imamura, Y.; Takaoka, K.; Komori, Y.; Nagatomo, M.; *Inoue, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202219114. (学会) 日本化学会 第 103 春季年会 第 37 回若い世代の特別講演, 長友優典, 2023 年 3 月, 千葉 (書籍) Chap 12 Total Syntheses of Densely Oxygenated Natural Products by Radical-Based Decarbonylative Convergent Assembly. *Nagatomo, M. In *New Tide of Natural Product Chemistry*; Ishikawa, H.; Takayama, H., Eds.; Springer, 2023, pp.259. (受賞) 第 37 回 若い世代の特別講演証, 長友優典.

【公 A01-16 齋藤由樹】(論文) Saito, Y.; Sato, Y.; Kobayashi, S. *ACS Catal.* **2024**, *14*, 2202-2206. Saito, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202313778.

【公 A01-17 永島佑貴】(論文) Ouchi, S.; Inoue, T.; Nogami, J.; *Nagashima, Y.; *Tanaka, K. *Nat. Synth.* **2023**, *2*, 535. Ishigaki, S.; *Nagashima, Y.; Yukimori, D.; Tanaka, J.; Matsumoto, T.; Miyamoto, K.; *Uchiyama, M.; *Tanaka, K. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 652. Nogami, J.; *Hashizume, D.; Nagashima, Y.; Miyamoto, K.; Uchiyama, M.; *Tanaka, K. *Nat. Synth.* **2023**, *2*, 888. Shimotsukue, R.; Fujii, K.; Sato, Y.; Nagashima, Y.; *Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202301346. (学会) The 3rd Japanese-Sino Symposium on Catalysis for Precision Synthesis in Xiamen, Nagashima, Y. December 2023, Xiamen. (受賞) 日本化学会 第 73 回進歩賞, 永島佑貴.

【公 A01-18 鷹谷絢】(論文) Yang, S.; Morita, Y.; Nakamura, Y.; Iwasawa, N.; *Takaya, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**. In press. DOI: 10.1021/jacs.3c14338. Kuroki, K.; Ito, T.; *Takaya, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62* (48), e202312980. Fujimaki, Y.; Iwasawa, N.; *Takaya, J. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 1960. (学会) 3rd JSSOS, Takaya, J. October 2023, Donostia-San Sebastián, Spain. (書籍) 収率 0% = no reaction? -痕跡量の副生成物から始まった新たな研究展開-, 鷹谷絢, ドラマチック有機合成化学 感動の瞬間 100, 化学同人, 2023; pp 50.

【公 A01-19 隅田有人】(論文) Goto, Y.; Sano, M.; *Sumida, Y.; *Ohmiya, H. *Nat. Synth.* **2023**, *2*, 1037. Nakamura, R.; Yamazaki, T.; Kondo, Y.; Tsukada, M.; Miyamoto, Y.; Arakawa, N.; *Sumida, Y.; Kiya, T.; *Arai, S.; *Ohmiya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 10651. (学会) 日本薬学会有機合成化学の若い力, 隅田有人, 2023 年 3 月, 札幌. (主催) Kanazawa University Sakigake Project 2022 2nd International Symposium, 2023 年 11 月 24 日, 金沢大学. (受賞) Thieme Chemistry Journal Award, Yuto Sumida. 2024 年度 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 第 22 回 IBB 医歯学研究助成, 隅田有人. Science China Chemistry 2022 Best Reviewer Award, Yuto Sumida. 2022 年度日本薬学会化学系薬学部会賞, 隅田有人.

【公 A01-20 納戸直木】(論文) Noto, N.; Yada, A.; Yanai, T.; Saito, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202219107. Noto, N.; Saito, S. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 15400. (学会) International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry ~ISDigiTOS-2, ICAMS-3, & CREST-OS-FRIR~ Noto, N.; Saito, S. December 2023, Hyogo.

【公 A01-21 清川謙介】(論文) *Kiyokawa, K.; Kawanaka, K.; *Minakata, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202319048. Okumatsu, D.; *Kiyokawa, K.; Tran Bao Nguyen, L.; Abe M.; *Minakata, S. *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 1068. *Kiyokawa, K.; Ishizuka, M.; *Minakata, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218743. (学会) SICC-11, Kiyokawa, K. December 2022, Singapore (受賞) 令和 5 年度有機合成化学奨励賞, 清川謙介.

【公 A01-22 星本陽一】(論文) Yamauchi, Y.; Mondori, Y.; *Uetake, Y.; Takeichi, Y.; Kawakita, T.; Sakurai, H.; *Ogoshi, S.; *Hoshimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 16938. Yamauchi, Y.; *Hoshimoto, Y.; Kawakita, T.; Kinoshita, T.; Uetake, Y.; Sakurai, H.; *Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8818. Hashimoto, T.; Asada, T.; *Ogoshi, S.; *Hoshimoto, Y. *Sci. Adv.* **2022**, *8*, edae0189. (学会) ACS Science Talks, Hoshimoto, Y., August 2023, online. Resolv Colloquim at Ruhr Universität Bochum, Hoshimoto, Y., September 2023, Germany. (書籍) 第 2 章 2 節 粗水素を直接活用した複素環化合物の触媒的水素化反応-有機ハイドライド法を応用した H₂ 精製技術-, 森下 泰地, 橋本 大輝, 櫻羽 真熙, 星本 陽一, 水素利用技術集成 Vol.6 炭素循環社会に向けた製造・貯蔵・利用の最前線, NTS 出版 (受賞) Merck-Banyu Lectureship Award (MBLA), 星本陽一. 矢崎学術奨励賞, 星本陽一. Thieme Chemistry Journal Award, Hoshimoto, Y. Chemist Award BCA, 星本陽一. Poster Award in Sustainable Future: Dream Reactions with Hydrogen, Hoshimoto, Y. Award for Encouragement of Research in the 32nd Annual Meeting of MRS-Japan, Hoshimoto, Y.

【公 A01-23 大洞光司】(論文) *Oohora, K.; Kagawa, Y.; Nishiura, T.; Mizohata, E.; Schwaneberg, U.; *Hayashi, T. *Chem. Lett.* **2024**, *53*, upad042. Kageyama, K.; *Oohora, K.; *Hayashi, T. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 34610. (受賞) 令和 5 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞 大洞光司.

【公 A01-24 劔隼人】(論文) Nishi, K.; *Tsurugi, H.; *Mashima, K. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 3093. Nishi, K.; *Tsurugi, H.; *Mashima, K. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 908. (学会) 第 94 回講演会有機化学研究会 (白鷺セミナー), 劔隼人.

【公 A01-25 三浦智也】(論文) Irifune, K.; *Yamazaki, K.; Nakamuro, T.; Murakami, M.; *Miura, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202307826. (学会) ISDigiTOS-2, Miura, T. (特許) ニトロソアミンの除去方法、ニトロソアミンが除去された組成物の製造方法、組成物、除去キット、除去用触媒組成物、除去装置、及び除去システム、山崎賢、三浦智也、岡山大学、特願 2024-035888.

【公 A01-26 國信洋一郎】(論文) Song, J.; *Torigoe, T.; *Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3708. Kawazu, R.; *Torigoe, T.; *Kuninobu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202327. (学会) CCE, Kuninobu, Y., February 2024, Boston. ISOR-15, Kuninobu, Y., November 2022, Taichung (書籍) Hydrogen Bond-Accelerated *meta*-Selective C–H Functionalization with Iridium. Kuninobu, Y. In *Handbook of CH-Functionalization*; Maiti, D. Ed.; Wiley-VCH, 2022; DOI: 10.1002/9783527834242. (受賞) 2023 年度 有機合成化学協会 日産化学・有機合成新反応／手法賞、國信洋一郎.

【公 A01-27 深谷圭介】(論文) *Fukaya, K.; Sato, T.; Chida, N.; Urabe, D. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 13655. Soda, Y.; Sugiyama, Y.; Sato, S.; Shibuya, K.; Saegusa, J.; Matagawa, T.; Kawano, S.; Yoritake, M.; Fukaya, K.; Urabe, D.; Oishi, T.; Mori, K.; Simizu, S.; Chida, N.; *Sato, T. *Synthesis*, **2023**, *55*, 617. (学会) 日本農芸化学会 2023 年度大会シンポジウム「農芸化学の新たな潮流：有機化学で新風を巻き起こす研究者たち」、深谷圭介, 2023 年 3 月 15 日, 広島. (受賞) 第 64 回天然有機化合物討論会奨励賞、深谷圭介.

【公 A01-28 池田浩】(論文) Nagaoka, T.; *Matsui, Y.; Ogaki, T.; *Ikeda, H. *ChemPhotoChem* **2024**, *in Press*. DOI: 10.1002/cptc.202400162. Nagaoka, T.; *Matsui, Y.; Fuki, M.; Ogaki, T.; Ohta, E.; Kobori, Y.; *Ikeda, H. *ACS Omega* **2022**, *7*, 40364. (学会) ICP2023, Ikeda, H., July 2023, Sapporo. (書籍) 新・講座：光を使った化学反応「①光化学反応の基礎」、岡本秀毅、池田浩、化学と教育、日本化学会、**2024**、pp 22-27. (主催) RIMED 第 25 回研究会 & 機能性有機材料開発研究センター合同研究会、2023 年 11 月 30 日、RIMED 第 24 回研究会 & 機能性有機材料開発研究センター合同研究会、2022 年 11 月 15 日、大阪公立大学中百舌鳥キャンパス.

【公 A01-29 野田秀俊】(論文) Tang, X.; *Noda, H.; *Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202311027. Tang, X.; Tak, R. K.; *Noda, H.; *Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202212421. (学会) Bode 50th Birthday Event, Noda, H. (受賞) Thieme Chemistry Journals Award 2023, Hidetoshi Noda. Chemist Award BCA 2022, 野田秀俊

【公 A01-30 イリエシュラウレアン】(論文) Jin, Y.; Ramadoss, B.; *Asako, S.; *Ilies, L. *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 2886. (学会) ESOC 2023, Ilies, L., July 2023, Ghent. (書籍) Asymmetric Functionalization of C-H Bonds in Heterocycles. Kuleshova, O.; Ilies, L. In *Transition-Metal-Catalyzed C-H Functionalization of Heterocycles*; Punniyamurthy, T.; Kumar, A., Eds.; John Wiley & Sons, Inc., 2023, pp 609–630. (受賞) 第 6 回理研梅峰賞, イリエシュラウレアン, 浅子壮美, 金玉樹.

【公 A02-07 土井隆行】(論文) Takayama, K.; Matsuoka, S.; Adachi, S.; Honma, T.; Yoshida, M.; Doi, T.; Shin-ya, K.; Yoshida, M.; Osada, H.; *Inoue, S. *PNAS Nexus*, **2023**, *2*, 1–10. Kumashiro, M.; Ohsawa, K.; *Doi, T. *Catalysts* **2022**, *12*, 1615. (学会) The 17th Chinese International Peptide Symposium, Doi, T. June 2023, Tianjin.

【公 A02-08 間瀬暢之】(論文) *Narumi, T.; Toyama, D.; Fujimoto, J.; Kyan, R.; Sato, K.; Mori, K.; Pearson, J. T.; Mase, N.; Takayama, K., *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 3563. Kozuka, T.; Iio, T.; Suzuki, S.; Kakiuchi, K.; Tadano, G.; Sato, K.; Narumi, T.; *Mase, N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, *96*, 752. (学会) ICONN 2023, Mase, N. March 2023, online (書籍) Chapter 4: Chemical Diversity and Functionality of Capsaicinoids. Singh, I. P.; Mase, N.; Tanwar, A. K.; Sengar, N.; Chatterjee, O., *Peppers: Biological, Health and Postharvest Perspectives*, CRC Press, 2024.

【公 A02-09 増井悠】(論文) *Fuse, S.; Kanda, S.; Masui, H. *Chem. Asian J.* **2024**, *19*, e202300909. *Fuse, S.; Kanda, S.; Masui, H. *Chem. Asian J.* **2024**, *19*, e202300909. *Masui, H.; Kanda, S.; *Fuse, S. *Commun. Chem.* **2023**, *6*, 47.

【公 A02-10 三浦佳子】(論文) Matsumoto, H.; Hoshino, Y.; Iwai, T.; Sawamura, M.; Miura, Y. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301847. Nagao, M.; Matsumoto, H.; Miura, Y. *Chem. Asian J.* **2023**, *18*, e202300643. (学会) C&FC2023 Miura, Y.; Matsumoto, H.; Nagao, M. December 2023, Tokyo. (受賞) 化学工学会女性賞, 三浦佳子. 日本化学会学術賞, 三浦佳子.

【公 A02-11 山田陽一】(論文) Sen, A.; Bukhanko, V.; Baek, H.; Ohno, A.; Muranaka, A.; *Yamada, Y. M. A. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 12665. Sen, A.; Muranaka, A.; Ohno, A.; *Yamada, Y. M. A. *Commun. Chem.* **2023**, *6*, 29. (学会) C&FC2023 Yamada, Y. M. A. December, 2023, Tokyo. (書籍) 松川裕太、山田陽一「触媒総合事典」8-22 カップリング反応、8-27 医薬品の合成、触媒学会、2023 年 (主催)「世界を変える分子の創出」シンポジウム、2023 年 12 月 16 日、明治薬科大

【公 A03-06 佐古真】(論文) Takatsuki, M.; Aoyama, H.; Murai, K.; *Arisawa, M.; *Sako, M. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 7467. Khalid, Md. I.; Salem, M. S. H.; Sako, M.; Kondo, M.; *Sasai, H.; *Takizawa, S. *Commun. Chem.* **2022**, *5*, 166. (学会) 第 7 回関西薬学シンポジウム：化学系の若い力, 佐古真, 2023 年 9 月, 大阪 (受賞) 2022 年 三菱ガス化学 研究企画賞, 佐古真

【公 A03-07 藤波美起登】(論文) Sasaki, R.; Fujinami, M.; *Nakai, H. *J. Comput. Chem. Jpn.* **2022**, *21*, 58. (学会) 2023 触媒学会北海道支部札幌講演会, 藤波美起登, 2023 年 11 月, 札幌 (書籍) 機械学習は何を学んでいるか? ~反応データベースにおける実験条件のバイアス~, 藤波美起登, *月刊化学*, **2023**, *78*, 64.

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本研究領域の研究組織は、A01班（AI支援による反応制御の深化）、A02班（AI支援による合成手法の深化）、A03班（有機合成を支援するAI手法の深化）の3班体制である。領域研究の推進には**実験科学（有機合成化学）と情報科学をいかにして機能的に融合させるかが鍵**であり、①機械学習(ML)のための信頼性の高い反応データを迅速に集積すること、②MLによって予測・考案された分子、反応条件、反応経路を、実際に実験によって実証することが重要である。A01、A02班はデータベースへのデータ提供やAIやMLの活用に積極的に取り組むこと、A03班は実験グループと共同で研究することを前提としている。総括班は各班の研究を統括すると同時に各班の研究支援に努めている。また、班を超えての情報共有を密にし、共同研究を促進するため、班間の連携強化を主導しており、以下の担当が**研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携強化**に努めている。

○**研究代表者**：研究代表者が総括班を通じて、各班の研究支援および各計画研究員・公募研究員との連絡調整、共同研究促進、班内、班間での連携を指揮している。

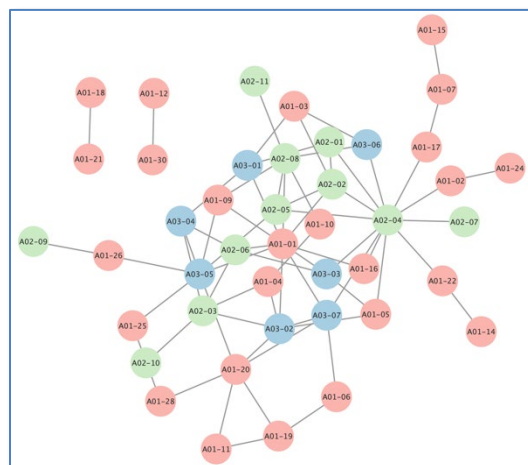
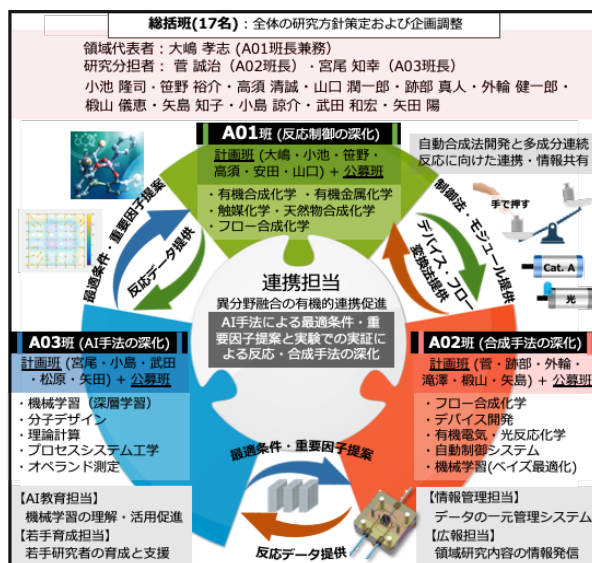
○**班長**：班を超えての情報共有を密にし、**班間の連携強化**を主導している。

○**事務担当・広報担当**：領域内の研究成果のとりまとめ、領域 Web サイトの充実、SNS の積極活用、領域研究の指南記事の提供などを通じて、情報共有の促進を行っている（**10 アウトリーチ活動に係る取組状況**で説明）。

○**連携担当**：班間の有機的な連携体制を築くため、領域全体の連携の支援活動を行っており、6名の分担者で班内・班間・計画班⇄公募班連携をきめ細かく支援している。また、有機化学者へのAI教育（**9 若手研究者の育成に係る取組状況**で説明）と情報科学者への有機化学教育も主導している。さらに、若手研究者や大学院生を対象に、実験科学と情報科学の双方向の（国内・国外）留学を推進し、異分野研究を直接学べる環境を整えている。

異なる研究分野間の共同研究を推進するにあたり、事前にトラブルを防ぐため、まず、「**共同研究における方針**」を策定し、この方針に従って共同研究を実施するように班員に周知徹底した。

オンラインおよび対面形式の**勉強会**（合計13回）や**成果報告会**（合計6回）、**領域主催の国際会議**（合計2回）、**領域主催の講演会**（合計5回）などを通じて相互理解を深め、お互いの言葉を理解することで、それぞれの専門用語が当たり前のように議論の場で飛び交うようになったことは、領域として大きな前進である。また、それぞれの班員の強みを理解することで、共同研究は加速度的に増加している。具体的には、計画班の班員、A03の班員（MLの専門家）を中心に共同研究が進んでおり、実際に**77件の共同研究**が行われている。この連携の様子を生成AIのChatGPTを用いてマッピングしたものが右図となる（A01●、A02●、A03●）。研究項目間、計画研究及び公募研究間の共同研究が活発に実施されていることが分かる。



9 若手研究者の育成に係る取組状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、本研究領域が育成に取り組んだ「若手研究者」の定義を始めに示すこと。

本研究領域における「若手研究者」は、**40歳未満の研究者及び学生**と定義するが、年齢に関わらず研究室の主宰者（PI）となっていない研究者も育成が必要であることから、若手研究者に含める。

総括班の **AI 教育担当、若手育成担当、女性育成担当**を中心に、若手研究者の育成に取り組んでいる。

AI 勉強会として、これまでに2020/06/02 第1回勉強会（講師 A03 小島）、2020/08/06 第2回勉強会（A03 小島、A03 武田）、2021/01/07 第3回勉強会（A03 宮尾、A03 矢田）、2021/09/21 ベイズ最適化勉強会（近藤：A02 滝澤の分担者）、2021/11/05 機械学習 GPR 勉強会（近藤）、2023/01/26 第1回 AI 勉強会&第1回若手勉強会（公 A03 藤波、山口徹：株式会社 TS テクノロジー他）、2023/08/08 第2回 AI 勉強会（近藤）、2024/02/08 第3回 AI 勉強会（A03 小島）を開催してきた。これらの勉強会の特徴は、座学だけではなく、**演習形式の勉強会**である点であり、実際に自身の PC に Python プログラムの環境構築を行なったのち、自身の PC 上で実際にベイズ最適化などのプログラムを動かしながら**実践的に学んでいる**。これらの勉強会は、領域内で ML を実践しながら研究を行う研究者を大幅に増やすことに大きく貢献している。



AI 勉強会以外にも、領域の研究に必要な分野の勉強会を開催しており、**計算科学勉強会**として2022/02/14 ReactionPlus 講習会（HPC 社）、2024/05/17 GRRM 講習会（公 A01 美多が所属する ICRedd が主催）を実施、データベース構築のための**電子実験ノートの講習会**として、2021/06/11 Signals Notebook 講習会（日本語）、2021/07/22 Signals Notebook 講習会（英語）を実施、**フロー反応の講習会**として、2023/01/26 第1回若手勉強会（永田令子：産総研、鶴本稔治：（株）高砂ケミカル）を実施している。

若手研究者の国際化を涵養するために、R05 年度から、**レクチャーシップアワード**の仕組みづくりと**国際会議助成**を行なっている。**レクチャーシップアワード**は、若手研究者から講演の受け入れ先候補（3 大学以上）をリストアップした講演旅行プランを提案してもらい選考し、受賞者の旅費と滞在費（合計 50 万円程度）を助成するものである。これまでに、近藤健（A02 滝澤 G）が2023 年 10 月 17 日～23 日の日程で、トロント大学、クイーンズ大学、モントリオール大学、ブリティッシュコロンビア大学での講演を行い、武藤慶（A01 山口 G）が2023 年 12 月 8 日～15 日の日程で、Ecole Polytechnique、パリサクレ大学、マンチェスター大学、サウサンプトン大学での講演を行なっている。**国際会議助成**（学生が対象、20 万円程度）では、長岡朋希（A01 池田 G）が 10th Jubilee Singlet Fission Workshop（米国）に、奥松大地（A01 清川 G）が ICHIC 7（スウェーデン）に、佐藤祐太（A03 佐古 G）が 23rd Tetrahedron Symposium（スウェーデン）に、黒澤美樹（A01 山口 G）が 19th Asian Chemical Congress（トルコ）に、橋本大輝（A01 星本 G）が IMEBORON 17（フランス）に、辻汰朗（A01 大嶋 G）が OMCOS 21（カナダ）に参加した。

これらの若手研究者育成の取り組みは着実に身を結び、これまでに**18 名の研究代表者と 3 名の分担者が昇任し、そのうち 4 名が教授職に昇任している**（A01 美多が北海道大学・教授、A01 長友が北海道大学・教授、A01 鷹谷が大阪大学・教授、A01 劔が大阪大学・教授）。また、研究代表者が**48 件の賞を受賞し、研究室に所属する若手研究者は 305 件の賞を受賞**しており（領域の X（旧 Twitter）で随時情報発信している）、若手研究者の育成は順調に進んでいると考えている。今後、領域外の若手研究者の育成にもより積極的に貢献していきたいと考えている。

10 アウトリーチ活動に係る取組状況

研究領域全体を通じ、一般向けのアウトリーチ活動に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

領域外の研究者及び一般市民に対し、本研究領域の活動内容を紹介し、「実験科学と情報科学の異分野融合によってどのようなイノベーションを起こすことができるのか」などの情報発信を行っている。これまでに、領域主催の公開シンポジウムとして、2022/10/18 第12回化学フェスタ「破壊的イノベーションを起こすデジタル有機合成の基盤構築を目指して」(東京)、2023/03/25 薬学会年会「破壊的イノベーションを起こすデジタル創薬化学の基盤構築を目指して」(札幌)、2023/05/11 Gratama Workshop (ISDigiTOS-1) (長崎)、2023/12/06 ISDigiTOS-2 (兵庫) 開催している。また、班員の多くが様々な学会協のシンポジウムでの招待講演を通じて、アウトリーチ活動を行っている。例えば、領域代表の大嶋は、2021/10/22 PerkinElmer ユーザー会、2021/12/09 AI と有機合成化学 勉強会、2022/03/23 日本化学会年会 イノベーション共創プログラム、2022/04/22 フローマイクロ合成研究会、2022/06/24 天然物化学談話会、2022/06/27 有機金属若手の会、2022/07/13 FlowST サマーワークショップ、2022/08/29 有機合成夏期セミナー、2022/09/16 日本化学会 DX 講演会、2022/11/18 ケモインフォマティクス討論会、2022/12/19 産研テクノサロン、2022/12/20 有合協講習会、2023/05/24 高分子年次大会、2023/06/13 JACI/GSC シンポ、2023/07/12 創薬セミナー、2023/09/05 有合協 化学道場、2023/11/19 薬学会支部大会、2023/12/08 プロセス化学会ウインターシンポ、2024/02/13 4th Nobel Turing Challenge にて本領域活動の情報発信を行ない、また、阪大院基礎工、東大院工、岡大院工、九工大、名大院理での集中講義の際に、有機合成化学と情報科学の融合に関する啓蒙活動を行った。その他、領域の計画班及び公募班の研究代表による招待講演は 355 件、一般市民向けのアウトリーチ活動は 32 件 (2022/11/13/テレビ埼玉「未来ウオッチ」(A01 小池) など) 実施されており、広く情報提供を行っている。

領域内の研究成果や受賞などは、領域 HP や X を使って配信し、アウトリーチ活動を行っている。また、総括班の山口 (広報担当) が運営する日本最大の化学情報ウェブサイト「Chem-Station」の協力の下、ウェブと動画を通じたプロモーション活動を行っている。具体的には、1. スポットライトリサーチの優先掲載、2. 機械学習教育動画の一般公開 (一部のみ)、そして 3. 成果報告会の動画の一般公開である。

1. スポットライトリサーチの優先掲載

スポットライトリサーチは、プレスリリースを行った研究成果の第一著者 (主に大学院生を含む若手研究者) にフォーカスし、その研究の概要から困難なところなどを紹介する同ウェブサイトのメインコンテンツである。新聞や専門化学誌のメディアよりも圧倒的なプロモーション効果を誇るこのスポットライトリサーチの優先権を取得し、これまでに、領域内の有望な 30 以上の成果をスポットライトリサーチ記事として紹介した。専門化学誌への研究成果紹介記事を掲載している領域は他にあるが、領域のウェブのみならず、誰もが閲覧する化学ウェブサイトにも成果を紹介もらうような試みは、本領域が初の試みである。



図 1. スポットライトリサーチ記事

2. 機械学習動画の一般公開

本領域内では、機械学習の勉強会を定期的に行っており、動画を撮影・編集の後、学習動画として、YouTube へアップロードし、領域内に関連する研究者へ限定公開している。その中で、一部の一般性の高い動画 (「有機化学×機械学習」<https://www.youtube.com/watch?v=XEsXan2jhl4>) を一般公開した。

3. 成果報告会の動画の一般公開

本領域の最もユニークな広報活動の1つとして、成果報告会の一般公開がある。成果報告会の性質上、研究成果を公開することは困難ではあるが、実際に成果報告会、国際シンポジウムを撮影し、活動の雰囲気がわかるように編集し、YouTube を通じて公開した (例えば、第4回成果報告会 https://digi-tos.jp/news/seika04_report/)。領域のメンバーが積極的に参加し、どのような活動を行っているのか、一目瞭然にわかる本動画は、市井の方々でも雰囲気を感じ取ることができ、学会や専門シンポジウムに興味のある人々の、本活動への興味の増進に一役買っていると考えている。

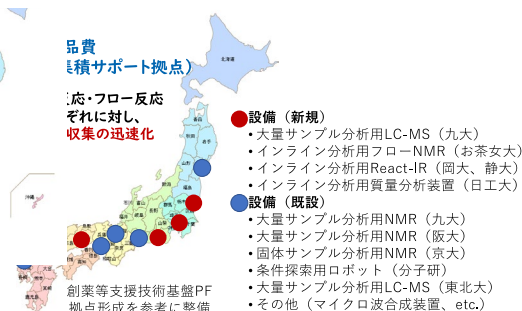


図 2. 成果報告会動画公開 (YouTube)

11 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

【設備備品費・その他（総括班）】本研究領域の推進には、バッチ型反応装置及びフロー型反応装置によって得られる実験データの品質（精度）を高めること、そして簡便かつ大量にデータを集積することが重要である。そのためには、反応をモニタリングする精度の高いインライン及びオフライン分析が必要であり、特に、フロー反応に適応できる反応は、反応系を直接リアルタイムにモニタリングできるフロー反応装置とインライン分析の組み合わせが強力なツールとなる。そこで、領域発足時にすでに各班員が所有していた設備の状況を踏まえ、強化が必要な**主要な設備備品**を令和3年度に総括班で購入し、精度の高いインラインとオフラインの**反応情報集積サポート拠点**を全国5か所の研究機関に設置し、班員が目的に応じて必要な設備を利用できる環境の整備を行なった。以下に主な整備備品を示す。



- ① 大量サンプル分析用 LC-MS（島津製作所・四重極-飛行時間型）九州大学：反応の進行および生成物や副生成物の同定を行い、収率や選択性など、各反応に関する定量的なデータを迅速に取得できる。
- ② インライン分析用卓上フロー-NMR（Spinsolve SP60HF）お茶の水女子大学：フロー装置からのインライン分析が可能であり、反応生成物を迅速かつ簡便に分析することができる。経時変化のモニタリングが容易であるため、反応機構、最適条件の探索にも力を発揮する。
- ③ インライン分析用 React-IR（Mettler Toledo 社製 ReactIR700）静岡大学：フロー反応に直接適用できるように仕様変更した in situ IR 分析装置であり、反応混合溶液のインライン赤外分光分析を非常に簡便に行うことができる。
- ④ インライン分析用 React-IR（Mettler Toledo 社製 ReactIR701L）岡山大学：電解フロー合成装置に直結しており、電解フロー反応の反応混合溶液のインライン赤外分光分析が可能である。
- ⑤ インライン分析用質量分析装置（Advion 社製 APCI Direct Mass）日本工業大学：フロー光反応装置内で生じる短寿命反応性化学種の反応を解析できる。簡便に生成物の質量情報を得ることができ、速やかに反応条件にフィードバックし最適化できる。

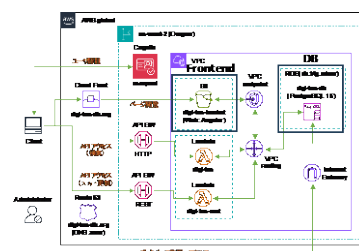
その他、AWS クラウド上に、領域の合成反応クラウドデータベース（DB）を構築し、維持管理するための費用（A03 宮尾が担当）、領域 DB のデータキューレーションを行うための技術補佐員雇用費及び PC 購入費（A01 笹野が担当）、大規模な計算が必要な深層学習用に GPU を搭載した高速大容量の開発環境整備費（A03 武田、A03 宮尾が担当）として使用した。

R06 は R03 に購入した設備のメンテナンス費用を計上している。

【会議費用（総括班）】これまでに、**成果報告会**を5回、R05に海外の研究者を招聘した**国際シンポジウム ISDigiTOS-1**（Maastricht Univ.の Prof. Romano V. A. Orru と Univ. of Groningen の Prof. Robert Pollice）、ISDigiTOS-2（University of Illinois at Urbana-Champaign の Prof. Scott E. Denmark と Scripps Research の Prof. Ryan A. Shenvi）を開催し、**開催費用及び招聘旅費**として使用した。当初はR04に国際シンポジウムを開催する予定であったが、新型コロナウイルスの感染拡大の影響で開催できなかったため、繰越申請を行いR05に2回開催した。R06以降は、成果報告会と国際シンポジウムに加え、公開講演会も開催予定であり、それらの開催費用として予算を計上している。また、若手研究者育成のための**レクチャーシップアワード**と**国際会議助成**はR06以降も継続するため、その費用を計上している。

【流動研究者雇用費（総括班）】班員間を横断する重要研究テーマの研究加速と反応情報収集の支援を目的とし、流動研究員として博士研究員：杉寄（電解フロー反応の共同研究推進）、技術補佐員：平川（評価キットの管理運用、AI創薬に関する共同研究推進）を配置するための費用として使用している。

【共同研究費（総括班）】評価キットなど、領域プロジェクトに関わる直接的な消耗品その他、反応情報集積や反応データの分析に関わる費用として使用している。



12 今後の研究領域の推進方策

研究領域全体を通じ、今後の本研究領域の推進方策について、「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させることを先導する」観点から、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、今後実施する公募研究の役割を明確にすること。また、研究推進上の問題点がある場合や、国際的なネットワークの構築等の取組を行う場合は、その対応策や計画についても記述すること。

様々な分野で情報科学の重要性が高まっている現在、**有機合成化学のデジタル化は不可避**である。6研究の進展状況及び主な成果に記載したように、融合研究を行う**環境基盤構築**は中間評価時点で概ね達成されている。後期では、前期で構築した基盤をフル活用し、目に見える形で**成果を顕在化する**。設定期間に**4研究領域の目的**に記載した目標を達成し、本研究領域が「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させることを先導する」ためには、世界的な動向も踏まえた上で、**これまで以上に果敢にそしてスピーディーに**本研究領域に取り組むことが必要である。13総括班評価者による評価にあるように、本研究領域は「**新しい有機合成化学における手法を切り拓いて行く**」ことが期待されていることに加え、本領域外の研究者への波及、産業界への波及、分子設計への挑戦、そして生成AIの活用などが求められている。これらを実現するための**今後の具体的な推進方策**を以下に示す。

1. 研究基盤の強化と発展

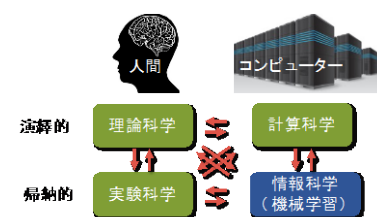
○ **領域 DB の拡充**：有機化学の DB は海外 DB の寡占状態にあるため、毎年莫大な使用料を支払っており、これは国家的な損失である。今後の情報化社会を見据えると、機械学習の利用を前提とした、**我が国独自の DB の構築**が、国家戦略として極めて重要である。領域 DB は既に2万件以上のデータを蓄積しているが、今後も**継続的なデータの蓄積が必要**である。班員に定期的なデータの提出を促すとともに、本 DB を領域外にも開放する。また、データ提出作業の簡便化のため、既に開発した**電子実験ノート (Signals Notebook)**からの自動データ抽出システムを普及させる(電子実験ノートの template と、GUI を有する API プログラムの配布)。また、他の**電子実験ノート**用の API 開発も順次行っていく。

○ **基幹反応のデジタル化**：有機合成化学に汎用される 32 反応を**基幹反応**と設定し、それぞれの反応に対して①**官能基評価キット**を用いた化学選択性の網羅的な情報収集、②**溶媒効果**の網羅的な情報収集、③**バッチ反応のフロー化**に取り組んでいる。これまでに基盤構築を行い、①に関しては数多くの検討を実施できているが、領域外にも**オープン化**し、この取り組みをさらに加速化していきたい。

○ **反応予測モデルの高度化と普及**：現在の反応予測モデルをさらに高度化し、より精度の高い予測を可能にする。ベイズ最適化が容易な**連続パラメータ**だけではなく、反応溶媒、触媒、添加剤、反応ミキサーのような**離散型パラメータ**の最適化を高精度で実施できる**機械学習 (ML) モデル**を領域で作成し、領域内、そして領域外の誰もが利用できるようにする。このようなシステムは一部情報系の企業によって有料サービスとして利用可能となっているが、中身がブラックボックスでアカデミックの研究では利用し難いため、プログラムの中身も分かるように透明性を持たせる。この取り組みで、広く有機合成化学者が最先端の **ML モデル**を自由に利用することが可能となり、**新学理の創製**を加速できると考えている。

○ **分子設計への挑戦**：無機材料などの材料開発において、マテリアルズ・インフォマティクスが多大な成果をあげている。本研究領域では、有機合成化学の対象である創薬リード、機能性有機材料、不斉触媒などの分子設計を行う新規 **ML モデル**の開発に班員が取り組んでおり、これをさらに加速化させるために、効率化と多様化を図る。構築した**モデルの検証を迅速化**するために、フロー反応装置や自動合成ロボットなどをライブラリー合成にも活用し、合成基盤の拡充を行う。


○ **計算科学の活用**：計算機を用いる手法として、**演繹的アプローチ**の計算科学と**帰納的アプローチ**の情報科学は相補的な関係である。計算科学は ML に用いる有機化合物の特徴量の創出に汎用されており、ML の推進に果たす役割は大きい。また、**外挿**(訓練データの範囲外の予測)が苦手な情報科学を補完する役割も担う。領域では既に、遷移状態を含む反応経路自動探索ソフトウェア **GRRM 勉強会**を北大 ICReDD で実施し(拠点長の前田先生自らが講師)、さらに初期的な **GRRM 計算サーバー**を設置・運用している。ML に分子の安定構造だけではなく遷移状態構造を用いることができれば、その精度は格段に上昇するはずである。その遷移状態を迅速にもれなく探索できる **GRRM**の活用を進めていく。



2. 若手研究者の育成と支援

有機合成化学と情報科学の融合によって、「**データから知識へ、知識から創造へ**」という変革をもたら

すためには、有機合成化学と情報科学の両方の知識と経験を有する人材の育成が急務である。現在の大学での教育カリキュラムは、化学系や薬学系の実験化学系の学科・専攻において、情報科学の体系的な教育カリキュラムはほぼ皆無である。そのため、本研究領域のシステムを使って、**将来の融合領域研究を担う若手研究者の育成**を行うことは、本研究領域の一つの大きな使命である。これまでに**AI勉強会**を定期的
に開催し、**学習動画**を YouTube で公開しているが、現時点では限定公開であるため、これを**順次公開**
していく予定である。また、班員への演習形式の**AI勉強会**（情報科学の初級者向け）も、内容をアップデート
させながら継続的に実施していく予定である。より高度な内容の**AI勉強・情報収集・討議**を行うための
合宿形式の若手研究会を、場所を変えながら年に複数回実施していく予定である。この際、研究会の開催
場所に近い領域外の若手研究者にも積極的に参加を促したいと考えている。R05 から始めた**レクチャー
シップアワード**と**国際会議助成**は、規模と金額を拡大しながら継続していく予定である。

本研究領域の班員は、関係する学生も含め、チームコミュニケーションツール Slack を  slack
を使って、いつでも領域内の誰とでも気軽に研究ディスカッションを行えるシステムを構築
している。これまで以上に若手研究者が**自由に研究提案**できるような場とし、若手研究者育成に努めて
いきたいと考えている。この領域 Slack も領域終了後は、融合研究をオープンに議論する場として公開す
る予定である（秘匿性の高い内容は🔒をかけたチャンネルで議論可能）。

3. 産学研究連携と国際化の推進

○ **共同研究プロジェクト推進**: 班員間の共同研究の推進をさらに加速する。**公募研究**は計画研究のみで
はカバーできない新規反応の開発、新規デバイス開発、そして新規機械学習法の開発を達成するために
不可欠である。後期に**公募班**に加わった班員 6 名は、主にフロー反応、自動合成、理論計算の専門家であり、
共同研究を通じてこれらの融合研究の加速化を期待している。後期の班員も含めたオンラインの説明会を
既に実施済みであり、総括班プロジェクトの紹介や、各班員の研究紹介を行った。領域外の研究者
との共同研究はすでに実施済みであるが、広報活動などを通じて研究領域の活動をより広く知ってもら
い、さらに共同プロジェクトの立ち上げを活発化していきたい。

○ **産学研究連携**: 産業界との連携を強化し、**研究成果の社会実装**を推進する。本研究領域の目標の一つ
は、フロー反応装置を使った自律的自動合成システムを構築し、**機能性分子の連続合成**を行うことであ
る。本研究領域は、比較的小スケールでの**フローシステム全体の最適化**を行い、その後の**産業化**に関して
は、130 を超える民間企業が参画する**FlowST コンソーシアム** (<https://flowst.cons.aist.go.jp/about-us/>) と連
携することで実現を目指す。本コンソーシアムは「フロー精密合成にかかわる技術を、いち早く実生産に
結びつけるため、産学官の連携の場を提供、共同研究を推進し、日本の「ものづくり」の新たな力へと発
展させることを目的」としており、評価員の佐藤（産総研）が会長で、A01 大嶋、A02 菅、A03 矢田など
も会員や講師としてワークショップに参加し、議論を重ねている。バッチ反応と異なり、小スケールの反
応条件から大きく変更することなくスケールアップできる**フロー反応の特徴を活かす**ものである。

○ **国際的なネットワーク構築**: 後期も海外から講演者を招聘する国際シンポジウムを主催するとともに、
班員が国際シンポジウムに参加し、国際学術誌に領域の融合研究を発表することで、領域の取り組みを
世界的に周知していく。既に人材交流や国際共同研究を実施している班員も多く（A01 大嶋、A02 高須、
A02 安田、A02 菅、A02 跡部、A02 滝澤、A03 宮尾など）、今後、実施件数を増やしていきたい。

13 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

（順不同）

【船津公人先生（奈良先端科学技術大学院大学・特任教授、東京大学・名誉教授）】

学術変革領域（A）「デジタル有機合成」は、我が国の有機合成化学者が総力を挙げて取り組んでいるデータ駆動を基本とした有機合成化学プロジェクトである。化学分野で最もデータ駆動への取組みに批判的だった有機合成化学分野の方々が大きな変革の姿を示そうとしている点で高く評価できる。当初はベイズ最適化による反応収率向上のための条件最適化という分かりやすいありふれた手法の適用が目についていたが、その一方で計画班では有機合成化学者が実践的に利用できる反応試薬選択の独創的な指針を定式化し実験によってその妥当性を検証した取組みや、公募班でも独自の化学構造表現手法を編み出し、有機反応を表現するなど多くの若手研究者の活躍が目を引きようになってきた。データ駆動の取組みには決まった方法があるわけではない。それに気付いたかのように、自らの独自の発想を有機合成化学に取り込もうとする若手研究者の大変に意欲的な姿は、新しい有機合成化学における手法を切り拓いて行くに違いない。また、研究代表者による官能基評価キットを用いたデータ取得とその整理は、有機合成経路における保護基導入の煩わしさを解決する道標をもたらすであろう。このほかプロジェクトにおける電子ラボノートを活用とデータベースの構築と活用の取組みも、有機合成化学者のカルチャーを変えて行くに違いない。ひと昔前までは想像もできなかった動きが現実のものとなっている。大変素晴らしいプロジェクトである。この取組みが今後も次世代に渡って進化して継続されることを期待する。

【長谷部伸治先生（京都大学国際高等教育院・特定教授）】

化学工学者、システム工学者の視点で成果報告会での報告を聞き、コメントをしてきた。本領域は、様々な分野の研究者が将来の有機合成のあり方について、各自の研究内容を報告し、活発に議論されている。AIや統計的手法の導入なども積極的に試みられており、今後の有機合成研究の進展に大きく寄与する研究と評価する。

【佐藤一彦先生（産業技術総合研究所触媒化学融合研究センター・センター長）】

本領域研究が開始した当初は、計画研究や公募研究が独自に研究を推進してバラバラ感がありましたが、徐々に領域内融合研究が進み、一体感が生まれてきました。また、有機合成や触媒開発における情報科学の活用も浸透しつつあり、特にベイズ最適化を活用した反応条件最適化では、高い水準の成果が多く生み出されています。これらの点を含め、本領域研究を契機に有機合成研究の方法論が進化したという観点から、学術が変革されつつあると評価します。一方で、情報科学による有機合成分野の新発見や革新的反応の創出は今後の課題であり、残りの期間ではそれをどう達成できるかを領域全体で考えながら、研究が推進されることを期待します。さらに、本領域研究の成果をアカデミアだけでなく、産業界にどのように広げて貢献できるかもぜひ検討していただきたい。

【山川一義先生（東京大学大学院理学研究科・特任研究員）】

実験データのデータベース化、電子実験ノート、官能基評価キットなど、DX化に向けて活発に活動がなされている。A01班反応制御の深化、A02班合成手法の深化、A03班AI手法の深化の3つのグループが連携して、相乗効果を生み出すことを期待しているが、まだ各班が独自に活動している部分が多いように思う。ツールとしてAIを活用して、研究のスピードアップ、精度向上を図っており、相乗効果が出ているとも言えるが、チーム横断的な共同研究、論文発表が、より増えてくることを期待する。

また、「デジタル有機合成」のチーム活動で、How創出にとどまらずに、新規材料の分子設計に取り組んでいる大阪公立大学の池田先生の研究のようなWhat創出活動も強化していただけることを期待する。

公益社団法人 有機合成化学協会において、京都大学松原先生が中心になって、AI研究部会を立ち上げ、逆合成ツールの紹介、Pythonを用いるプロセス条件の最適化など、有機合成分野で、産業界もデジタル化を進めている中で、タイムリーに立ち上がった「デジタル有機合成」は、有機合成化学分野で学々の分野で最先端を追求する活動になっている。有機合成化学協会 AI研究部会も5年目に入り、東工大森

先生が代表者になっており、大阪大学菊池先生が代表者の「潜在空間分子設計」と「デジタル有機合成」が連携して、有機合成化学分野の AI、デジタル化が加速することを期待する。

【上村みどり先生（量子構造生命科学研究所 CBI 研究機構・所長）】

最初実験ノートについても、どのくらい普及するかが、懸念されましたが、入力フォーマットを作成することになり、飛躍的に普及したのは、素晴らしいと思います。また、パラジウム触媒など触媒反応のフロー合成も非常に進んでおり特に鈴木カップリング等の医薬品に必須の反応について、成功ができており、製薬会社にも有用な手法を生み出している。

【柳日馨先生（大阪府立大学研究推進機構・特認教授、台湾国立交通大学・講座教授）】

有機合成は日本が国際的に競争力のある分野であるが、長く実験的鍛錬と優れた有機化学者の卓越した着想に裏打ちされ発展してきた。近年、有機合成を取り巻く周辺環境が大きく発展し、合成目標をより確率の高い方法で迅速に行き着くためにデジタル化との融合が不可欠となっていることは国際的な研究動向からあきらかである。この大嶋プロジェクトはその意味で日本の有機合成の質的アップデートを単独で引き受けた形となっており、これまでの班員の努力で、大きな成果が急速に上がってきている。リーダーの大嶋先生をはじめ、関係各位の努力にあらためて敬意を表したい。意欲的な新しい試みが複数並行して取り組まれているが、試行錯誤が伴う中で、重点化すべき大きな潮流が掴めてきているのではないか。後半では「しなやかな」差配で後半には次の後継プロジェクトにつながる成果の創出に強く期待します。

【茶谷直人先生（大阪大学環境安全研究管理センター・特任教授、広島大学大学院先進理工系科学研究科研究科長）】

全体的には、大嶋孝志領域代表の下、まずまず期待通りに近い研究成果がでていると思う。ただ、学術変革領域は、「より挑戦的かつ萌芽的な研究に取り組む」、「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させることを先導する」ことが求められていることを考えると、もう一段の努力が必要である。「デジタル有機合成」で開発した手法等が、本領域に直接かかわっていない研究者にも利用される手法になり、国際的な優位性を示すことを期待している。

【中村栄一先生（東京大学総括プロジェクト機構・特別教授）】

様々な分野でデータサイエンスの重要性が高まっている現在、このプロジェクトが 2021 年に始まったことは誠に時宜を得たことだった。しかし、2022 年 11 月に公開された ChatGPT により状況は一変した。生成 AI の活用を組み込んで、テーマの整理を行う必要があると感じる。このプロジェクトの意義は、個々の研究成果にあるというよりも、「時代に合わせた素速い変身」という生き方を有機化学コミュニティが体得することにあるのだろう。

【袖岡幹子先生（理化学研究所 環境資源科学研究センター・副センター長）】

デジタル有機合成を掲げ、実験科学と情報科学の融合を本気で目指して始まった本領域は、多くの成果をあげつつある。情報科学に必ずしも精通していない実験科学者も領域会議や AI や計算科学の勉強会を通じて着実に知識を増やし、共同研究につなげている。また当初より電子実験ノートの利用やデータフォーマットの共通化などを通じて、質の良い情報を集める工夫がなされている。特に共通の官能基評価キットを作成して反応の特性を調べる試みは、ユニークな成果をうみつつあって興味深い。今後実験科学と情報科学の融合による成果がますます生まれることを期待したい。