

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01924

研究課題名（和文）自動合成ロボットと情報科学の融合に基づいた有機反応開発法の迅速化

研究課題名（英文）Acceleration of the Development of Organic Reactions Based on the Fusion of Automatic Synthesis Robots and Information Science

研究代表者

長田 裕也（Nagata, Yuuya）

北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任准教授

研究者番号：60512762

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本課題では有機化学に特化したロボットと各種分析装置を直接接続し、さらに情報科学的手法を用いることで研究の迅速化を目指した。特にヒューマンエラーが起きやすいと考えられる、類似作業の繰り返しからなるデータ取得作業について、自動化を進めることで再現性の高い良質なデータセットを取得した。研究の具体的なターゲットとして、ポルフィリン類縁体の各種溶媒への溶解性に着目した。本研究において溶液調製及び溶解性判定の自動化を進め、ポルフィリン類縁体の溶解性データを効率的に収集し、予測モデルの構築に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自動合成ロボット技術と情報科学的手法の融合は、有機合成研究に革新をもたらし、研究のスピードと効率を飛躍的に向上させるものである。自動合成ロボットは、精密な反応条件の設定や操作を可能にし、研究者が手作業で行う場合に比べて一貫性と再現性が高い実験が行える。さらに、情報科学的手法を用いることで、膨大な実験データを効率的に解析し、すぐれた予測モデルを与える。特に本研究において開発した手法は、比較的少ない実験データから高い精度で溶解性の予測が可能であり、材料探索の初期段階で極めて有用であると期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this project, a robot specialized for organic chemistry was directly connected to various analyzers, and informatics-based methods were used to speed up the research. In particular, we have obtained a high-quality data set with high reproducibility by automating the data acquisition process, which consists of repetition of similar tasks and is considered to be prone to human error. In addition, we aimed to perform prediction with high accuracy by appropriately selecting descriptors suitable for the data set. As a specific target of this study, we focused on the solubility of porphyrin derivatives in various solvents. In this study, we automated solution preparation and solubility determination, efficiently collected solubility data of porphyrin derivatives, and successfully developed a prediction model.

研究分野：有機合成化学

キーワード：自動合成 ロボット合成 自動スペクトル測定 機械学習

1. 研究開始当初の背景

有機合成研究において、反応条件の検討は研究活動の中で非常に重要な位置を占めている。反応条件を迅速に検討することができれば、研究全体のスピードアップに直結するため、その重要性は極めて高い。しかし、実際には最適な反応条件を見つけるのは容易ではない。反応条件の種類が増加するにつれて、必要な実験回数は指数関数的に増加し、全ての条件について実験を行うことは現実的には困難である。したがって、効率的に反応条件を最適化する手法の開発が求められている。近年、自動合成ロボット技術と情報科学的手法の導入が、この課題解決の一助となると期待されている。自動合成ロボットを用いることで、反応条件の検討における実験回数を現実的な範囲に抑えつつ、迅速かつ効率的に最適化を進めることが可能となる。さらに、情報科学的手法を駆逐することで、データの解析や予測が精度高く行えるようになるため、最適条件を見つけるプロセスが一層効率化される。

特に、自動合成ロボットと情報科学的手法を融合させることにより、ヒューマンエラーを排除しつつ、最適化プロセスの自動化を実現することが可能であると期待できる。この融合により、有機合成研究は大きな革新を迎えることが期待されている。自動合成ロボットは、精密な反応条件の設定や操作を可能にし、研究者が手作業で行う場合に比べて一貫性と再現性が高い実験が行える。さらに、情報科学的手法を用いることで、膨大な実験データを効率的に解析し、最適な反応条件を短時間で見つけることが可能となる。このように、自動合成ロボット技術と情報科学的手法の融合は、有機合成研究における反応条件の最適化プロセスに革新をもたらし、研究のスピードと効率を飛躍的に向上させるものである。これにより、より迅速に高品質な研究成果を得ることができ、最終的には新しい化合物の発見や製品開発につながることで大きく期待される。

2. 研究の目的

本研究では、有機化学に特化したロボットと各種分析装置を直接接続し、さらに情報科学的手法を用いることで研究の迅速化を行う。特にヒューマンエラーが起きやすいと考えられる、類似作業の繰り返しからなるデータ取得作業について、自動化を進めることで再現性の高い良質なデータセットを取得する。さらに、データセットに適した記述子及を適切に選択することで高い精度での予測を行うことを目的とした。本研究の具体的なターゲットとして、ポルフィリン類縁体の各種溶媒への溶解性に着目した。[引用文献1] ポルフィリン類縁体は、多くの応用分野で重要な役割を果たしており、その溶解特性を正確に予測することは、応用研究の進展において極めて重要である。本研究において溶液調製及び溶解性判定の自動化を進め、ポルフィリン類縁体の溶解性データを効率的に収集し、予測モデルの構築を目指した。

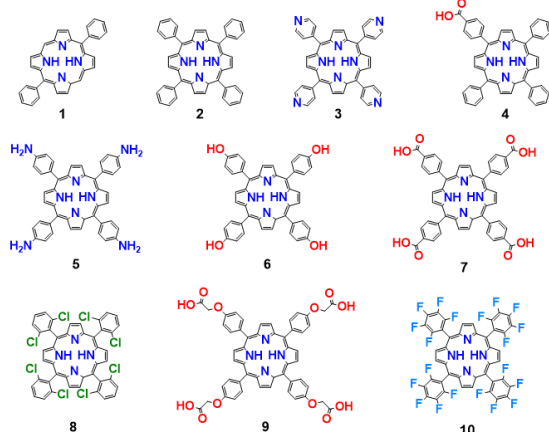
3. 研究の方法

ポルフィリン誘導体の溶解性を予測するため、化学探索空間の定義、劣モジュラ関数最大化による空間内の分子の優先順位付け、ロボットを用いた自動計測、機械学習によるモデル推定を行う、一連の半自動的な物質探索スキームを開発し研究を進めた。具体的には、購入可能なポルフィリン誘導体及び、それらに対して市販試薬を用いたアミド化・エステル化・エーテル化を行うことで得られる化学空間を設定し、劣モジュラ関数最大化アルゴリズムを用いて設定した化学空間を効率的にカバーすることのできる15種類の分子を選択した。さらにロボットを用いて各ポルフィリン類縁体に対して16種類の溶媒を加えたのち、紫外可視吸収スペクトルを測定することで、溶解性に関する4つの代表的な指標（最大吸収波長、最大吸収強度、半値全幅、ピーク面積）を評価した。

4. 研究成果

劣モジュラ関数最大化アルゴリズムを用いて設定した化学空間を効率的にカバーすることのできる15種類の分子を選択した(図1)。このアルゴリズムは、偏りのない変数選択や既存データを必要とせず、広範な化学空間を少ない評価数でカバーすることができる。まず購入可能な10分子を選択したのち、できるだけ似ていない分子を選ぶことで化学空間を広くカバーできるよう5種類の分子を選択し、実際に合成を行なってその溶解性について検討を行なった。ロボットを用いて誘電率が分散するように選択した16種類の溶媒(図2)を15種類のポルフィリン類縁体に加え、240種類の検体について自動的に紫外可視吸収スペクトルの測定を行なった。測定結果から、溶解性に関する4つの代表的な指標（最大吸収波長、最大吸収強度、半値全幅、ピーク面積）を評価した。続いて、これらの値を用いて、溶解性を高精度に予測するための二値分類モデルおよび回帰モデルを構築した。これにより、化学空間のカバレッジを確保しつつ、少ない評価で溶解性を高精度に予測することが可能となった。

Commercially Available Porphyrins (10 molecules)



Newly Synthesized Porphyrins (5 molecules)

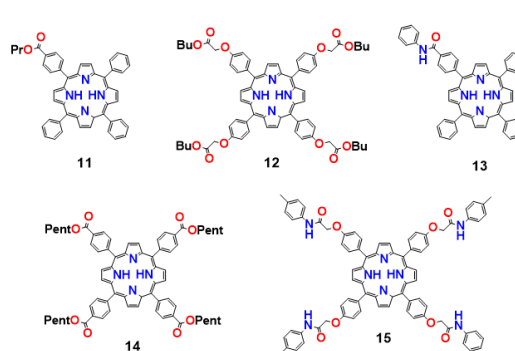


図 1. ポルフィリン類縁体からなる化学空間を効率的にカバーするために選択した 15 種類の分子の構造

劣モジュラ関数最大化アルゴリズムにより、ランダムサンプリングや不確実性サンプリングと比較して、より少ない評価数で広範な化学空間をカバーできた。具体的には、10 分子の評価で設定した化学空間の 32% をカバーすることができた。比較として、ランダムサンプリングでは 7%、不確実性サンプリングは 4% に留まった。また、構築した解性予測モデルの精度は、良溶媒を予測する二値分類モデルで 0.8 以上の精度を達成した。

本研究において開発した手法は、比較的少ないデータから溶解性の予測が可能であり、材料探索の初期段階で有用であると期待できる。一方で、本研究で設定した化学空間は市販化合物から単純な反応を用いて 1 段階で合成可能であるものに留まっており、より複雑な分子変換反応の適用や多段階合成プロセスの自動化について今後改善が必要であると考えられる。また、今回の紫外可視吸収スペクトル測定を通じて、スペクトルの形状予測に関しても改善の余地があり、これらの課題を解決することで予測モデルの性能向上を期待することができる。

また、本研究課題では、研究代表者と同じ北海道大学化学反応創成研究拠点に所属する辻信弥博士、パベル・シドロフ博士、ベンジャミン・リスト教授らと自動合成ロボットを用いた触媒探索に関する共同研究を実施し、高収率・高選択性を示すイミドジホスホリミダート (IDPi) 触媒を見出している。[引用文献 2] この研究では、自動合成ロボットによる再現性の高いスクリーニングとともに、キラルな相互作用を効果的に記述できるフラグメント記述子「CircuS (Circular Substructures)」を開発しこれを利用することで優れたモデルの構築に成功している。

5. 引用文献

- [1] Shirasawa, R.; Takemura, I.; Hattori, S.; Nagata, Y. A semi-automated material exploration scheme to predict the solubilities of tetraphenylporphyrin derivatives. *Commun Chem* 2022, 5, 158, 10.1038/s42004-022-00770-9.
- [2] Tsuji, N.; Sidorov, P.; Zhu, C.; Nagata, Y.; Gimadiev, T.; Varnek, A.; List, B. Predicting Highly Enantioselective Catalysts Using Tunable Fragment Descriptors. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, 62, e202218659, 10.1002/anie.202218659.

16 Solvents

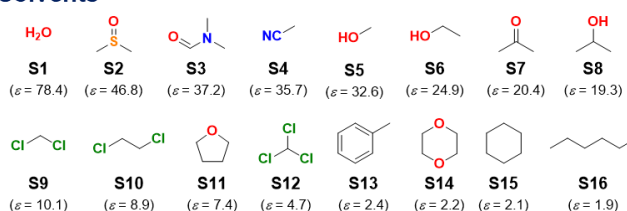


図 2. 本研究で用いた 16 種類の溶媒とその誘電率



図 3. ロボットによる自動紫外可視吸収スペクトル測定

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tsuji Nobuya, Sidorov Pavel, Zhu Chendan, Nagata Yuuya, Gimadiev Timur, Varnek Alexandre, List Benjamin	4. 巻 62
2. 論文標題 Predicting Highly Enantioselective Catalysts Using Tunable Fragment Descriptors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202218659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202218659	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Shirasawa Raku, Takemura Ichiro, Hattori Shinnosuke, Nagata Yuuya	4. 巻 5
2. 論文標題 A semi-automated material exploration scheme to predict the solubilities of tetraphenylporphyrin derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-022-00770-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tomoya Miura, Yumi Ishihara, Takayuki Nakamuro, Shunsuke Moritani, Yuuya Nagata, and Masahiro Murakami	4. 巻 28
2. 論文標題 Synthesis, Structure, and Dynamics of Chiral Eight-Membered Cyclic Molecules with Thienylene and Cyclopropylene Units Alternately Connected	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry-A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202103962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202103962	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Xu Wei, Nagata Yuuya, Kumagai Naoya	4. 巻 145
2. 論文標題 TEtraQuinolines: A Missing Link in the Family of Porphyrinoid Macrocycles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 2609 ~ 2618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c12582	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sanematsu Haruki、Nagata Yuuya、Takeuchi Masayuki、Takai Atsuro	4. 巻 29
2. 論文標題 Amino Ene Click Reaction of Electron Deficient Conjugated Molecules with Negative Activation Enthalpies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202301019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202301019	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 長田裕也
2. 発表標題 自動合成ロボットと超臨界流体クロマトグラフィー装置の直接接続によるスマート合成システムの構築
3. 学会等名 超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田裕也
2. 発表標題 自動合成ロボットと情報科学及び理論化学を活用した反応 / 新材料の開拓
3. 学会等名 東海コンファレンス2023 in 岡崎 デジタル技術の活用による実験科学研究の動向とアカデミア研究の未来 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田裕也
2. 発表標題 有機合成化学における実験自動化を志向した情報科学とロボットの活用
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 長田裕也
2. 発表標題 自動合成ロボットと情報科学及び理論化学の融合に基づいた新反応・新材料探索
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 長田裕也
2. 発表標題 有機合成化学研究における実験自動化ロボットの活用
3. 学会等名 第71回応用物理学会春季学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yuta Mizuno, Tamiki Komatsuzaki
2. 発表標題 Enumerating all optimal solutions in combinatorial optimization using Ising machines
3. 学会等名 Adiabatic Quantum Computing Conference 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mohammad Ali, Yuta Mizuno, Seiji Akiyama, Yuuya Nagata, Tamiki Komatsuzaki
2. 発表標題 Accelerating Atom Mapping with Ising Machines
3. 学会等名 The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mohammad Ali, Yuta Mizuno, Tamiki Komatsuzaki
2. 発表標題 Accelerating Atom Mapping with an Ising Machine
3. 学会等名 The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 水野雄太
2. 発表標題 離散的化学反応論のための量子計算技術
3. 学会等名 フォレストワークショップ2024
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koji Tabata
2. 発表標題 Advancements and Applications of Pure Exploration in Bandit Feedback
3. 学会等名 Asian Conference on Machine Learning (ACML) Workshop: New Horizons of Online Learning (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 グオ ホンギュアン、田畑公次、松村祥宏、小松崎民樹
2. 発表標題 階層バンディットによる位置選択的触媒の探索
3. 学会等名 情報論的学習理論と機械学習研究会 (IBISML)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 長田裕也 (分担執筆)	4. 発行年 2024年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 194
3. 書名 マテリアル×機械学習×ロボット : 進化するマテリアルズ・インフォマティクス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

初期段階の材料探索を加速する半自動的な物質探索スキームの開発 : ポルフィリン誘導体の溶解性予測への応用 https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/research/8486 機械学習による不斉有機触媒の予測手法の開発 ~ 柔軟な記述子による不斉触媒最適化の加速 ~ https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/research/8645 長田裕也 個人Webサイト https://nagata.icredd.hokudai.ac.jp/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	水野 雄太 (Mizuno Yuta) (10846348)	北海道大学・電子科学研究所・助教 (10101)	
研究分担者	田畑 公次 (Tabata Koji) (20814445)	北海道大学・電子科学研究所・准教授 (10101)	
研究分担者	辻 信弥 (Tsuj i Nobuya) (30873575)	北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任助教 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	小林 正人 (Kobayashi Masato) (40514469)	北海道大学・理学研究院・准教授 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関