HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of a Method to Reduce the Number of Synthetic Experiments by Combining Bayesian Optimization and Reaction Barrier Calculations [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	岡田, 拓明
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第15860号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92253
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	OKADA_Hiroaki_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（理学）　氏名　岡田　拓明

審査担当者
主査　教授　武次 徹也
副査　教授　前田 理
副査　教授　伊藤 肇
副査　教授　髙橋 啓介
副査　教授　長谷川 淳也

学 位 論 文 題 名

Development of a Method to Reduce the Number of Synthetic Experiments by Combining Bayesian Optimization and Reaction Barrier Calculations
（ベイズ最適化と反応障壁計算を組み合わせた合成実験数削減法の開発）

有機合成において、基質や反応条件のスクリーニングには多大な時間とコストがかかります。近年、インフォマティクスや量子化学計算を活用した反応スクリーニングの効率化が重要な課題となっています。本学位論文では、実験データと量子化学計算による反応障壁のハイスループット計算データを組み合わせて、反応スクリーニングを効率化するアプローチについて検討しています。当該アプローチの数値検証と、自動合成装置を用いた実験も含めた実証研究を実施し、その有用性について議論しています。

第 1 章の general introduction では、有機反応の概要や反応スクリーニングの難しさについて述べた後、量子化学計算を用いた反応経路探索や機械学習、最適化アルゴリズムの概念および有機合成への活用例についてまとめています。また、それらの背景を元に、本研究で取り組む課題について議論しています。

第 2 章では、本研究で利用した手法についてまとめています。初めに、人工力誘起反応（AFIR）法の概念や方法論についてまとめ、分子構造に対して原子の置換・置換基の追加・分子の配置を行うアルゴリズムの詳細を記載したのちに、遺伝的アルゴリズムとベイズ最適化の概要およびアルゴリズムについて解説しています。最後に、用いた自動合成装置である Chemspeed ISYNTH robotic platform の概要についても紹介しています。

第 3 章では、最適化アルゴリズムの性能を評価できる反応障壁のデータセットを作成しています。具体的には、Claisen 転位に着目し、異なる置換基組み合わせを持つアリルビニルエーテルを 100,000 分子作成しました。各分子の Claisen 転位における反応障壁を AFIR 法および半経験的計算手法である PM7 を用いて計算し、反応障壁のデータセットを作成しました。また、データセットにおいて反応障壁を小さくする置換基のトレンドを系統的に解析し、化学的・数値的な観点から妥当なデータが得られていることを確認しています。続いて、作成したデータセットを用いて遺伝的アルゴリズムの性能評価を行い、ランダムサーチの結果と比較しました。その結果として、作成した反応障壁のデータセットが最適化アルゴリズムの性能評価に利用できることを示しました。

第 4 章では、ベイズ最適化と反応障壁計算を組み合わせた合成実験数削減法を開発しました。量子化学計算で得られた反応障壁データは、それそのものが化学反応の反応性や選択性を表す指標です。そこで、実験データと共に障壁計算で得られた反応性・選択性のデータも用いてベイズ最適化を行うことで、最適化に要する実験回数を削減できると考えられます。計算誤差の大きさや計算のバッチサイズと削減できる実験回数の関係性を検証するために、Claisen 転位の反応障壁データセットを用いた仮想的な実験・計算により、本手法の性能を検証しました。具体的には、仮想的な計算誤差の大きさや計算バッチサイズを系統的に変化させ、本手法と従来のベイズ最適化の性能を比較しました。その結果、20 kJ/mol 程度の計算誤差がある場合であっても、本手法は従来のベイズ最適化よりも少ない実験回数で最適化を完了できることを示しました。

第 5 章では、開発した手法を熱的アジド-アルキン環化付加の位置選択性最大化へ適用しました。熱的アジド-アルキン環化付加は、アジドとアルキンから 1,2,3-トリアゾールを生成する反応であり、一般に 2 種類の異性体（1,5-位置換異性体と 1,4-位置換異性体）の混合物が得られます。そこで、異なる

データを用いる 3 つの最適化スキームを用いてアジドとアルキンの置換基組み合わせを最適化し、本反応の位置選択性を最大化する組み合わせを探索しました。具体的には、アジドとアルキンの置換基の候補を 16 種類ずつ用意し、256 通りの組み合わせの中から最適な組み合わせを探索しました。実験は、Chemspeed ISYNTH robotic platform を用いて行いました。最適化の結果、74.7% の位置選択性で 1,5-位置換生成物を与える置換基組み合わせ、および、86.4% の位置選択性で 1,4-位置換生成物を与える置換基組み合わせを発見しています。

第 6 章の general conclusion では、本研究の総括と今後の展望について述べています。

これを要するに、著者は実験データと量子化学計算による反応障壁データという質の異なるデータを組み合わせて反応スクリーニングを実施する新手法を提案し、モデル系における数値検証と実際の化学反応への適用を実施することで、その有用性を実証しており、化学分野の発展に貢献するところ大なるものがあります。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認めます。