



先端放射光分析が拓く
低炭素社会実現のための化学イノベーション

2021/07/09(金) 14:30 ~ 15:00

第5回SPRING-8先端放射光技術による

化学イノベーション研究会

@TKP京都四条烏丸

カンファレンスセンター

2F ホール2A

静岡大学からのご便り:
10年間研究して、ちょっと分かったこと
～グリーンものづくり～

静岡大学
グリーン科学技術研究所

教授・間瀬暢之
Nobuyuki MASE

兼 工学部化学バイオ工学科(学士課程)
兼 大学院総合科学技術研究科(修士課程)
兼 創造科学技術大学院(博士課程)



キーワード

マイクロバブル、ナノバブル、ファインバブル、
ウルトラファインバブル、気相-液相、
マイクロウェーブ、フロー合成、
プロセス化学、実験計画法、機械学習

Green Organic Chemistry and Chiral Technology

The MASE Laboratory

Shizuoka University

Since 2007

静岡大学からのご便り:10年間研究して、ちょっと分かったこと 3

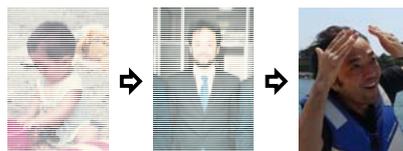
- ① 自己紹介 間瀬って誰?どんな人?
- ② ファインバブル有機合成
- ③ マイクロウェーブフロー合成
- ④ プロセスインフォマティクス



自己紹介

間瀬って誰?
どんな人?

1971年9月 愛知県常滑市で産まれる
 1978年3月 常滑市立西浦南保育園 卒園
 1984年3月 常滑市立西浦南小学校 卒業
 1987年3月 常滑市立南陵中学校 卒業
 1990年3月 愛知県立常滑北高等学校 卒業



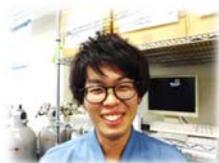
1994年3月 名古屋工業大学 工学部 応用化学科(融 健研究室)
 1996年3月 名古屋工業大学 大学院 工学研究科 物質工学専攻 博士前期課程
 1999年3月 名古屋工業大学 大学院 工学研究科 物質工学専攻 博士後期課程

1999年4月 静岡大学 工学部 物質工学科 助手(高部 紈彦研究室)
 2003年4月 スクリプス研究所(Carlos F. Barbas, III、有機分子触媒)
 2007年4月 静岡大学 工学部 物質工学科 准教授
 2013年4月 静岡大学 グリーン科学技術研究所 兼任
 2014年3月 静岡大学 大学院 工学研究科 化学バイオ工学専攻 教授
 2014年4月 静岡大学 創造科学技術大学院(博士課程) 兼任
 2016年4月 静岡大学 研究フェロー
 2019年4月 静岡大学 グリーン科学技術研究所 専任

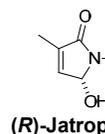
常滑18年、名古屋9年、浜松22年(米国1年)

私の人生が 変わった きっかけ 40代

化学者は
医者よりも
(多くの)命を救える



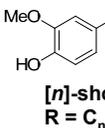
基礎研究から工業化まで
“from mg to ton”
 1 ton = 10⁹ mg
 10億人を助けることができる
 10億倍の *Chem is try!*
 手元に届けるサイエンス!!



(R)-Jatrop



(Z)-Pulche



[n]-shc
R = C_n

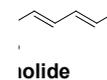
(自己満足の)
キラキラワード化合物を

mgだけ合成して

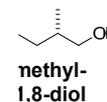
私は世の中に

貢献しているんだらうか?

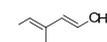
工学部にいるのに...



iolide



nethyl-1,8-diol



al



大村智先生

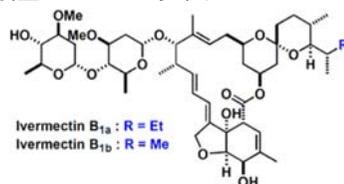


象皮病 河川盲目症 マラリア

アベルメクチン (Avermectin) 放線菌の代謝物

化学合成

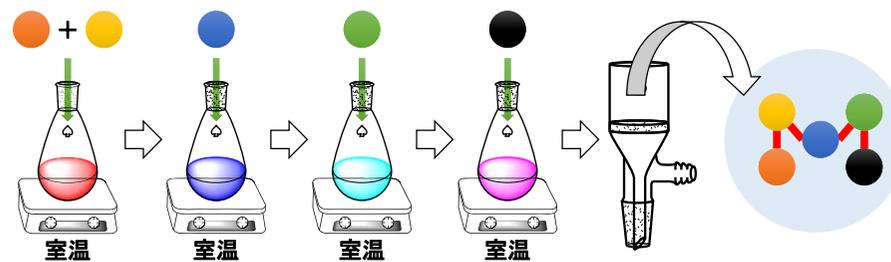
イベルメクチン (Ivermectin)



- アフリカなどで無償供与
- 世界で年間3億人を失明の恐怖から救出

https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/press.html

後処理(抽出・洗浄など)を必要としないものづくりを研究室レベルから導入

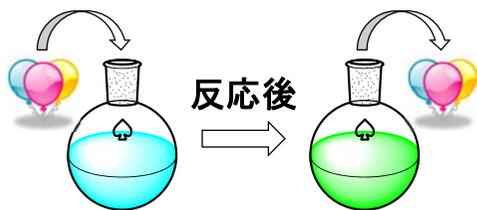


ワンポット反応、単離操作省略(テレスコーピング)
フロー合成、Continuous Stirred-Tank Reactor (CSTR)

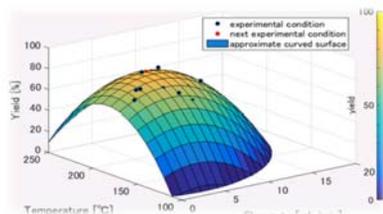
グリーンものづくりへのアプローチ: 工程数を減らす

最小化: E-Factor・エネルギー・コスト

最大化: 安全性・再現性・生産性・選択性



気相-液相反応
クリーン・シンプル



化学量論的反応
100%収率

ファインバブル有機合成

マイクロウェーブフロー合成

反応条件最適化ツール: 実験計画法 (DoE) & 機械学習 (ML)

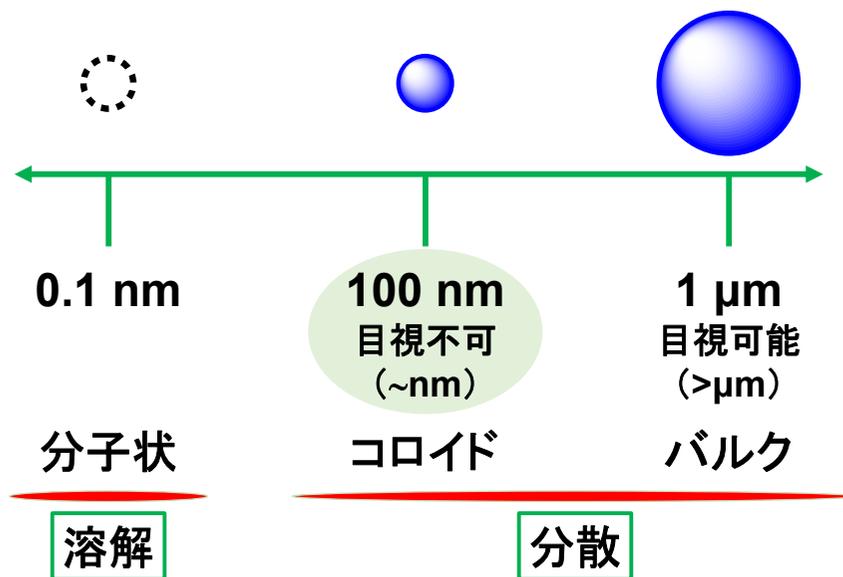
静岡大学からのお便り: 10年間研究して、ちょっと分かったこと

- ① 自己紹介 間瀬って誰？どんな人？
- ② ファインバブル有機合成
- ③ マイクロウェーブフロー合成
- ④ プロセスインフォマティクス



ファインバブルとは？

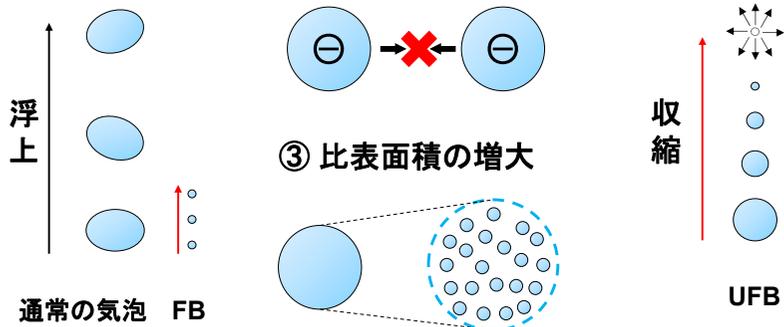
気泡のサイズ: 注目されてこなかった領域



ファインバブル(FB)とその特性

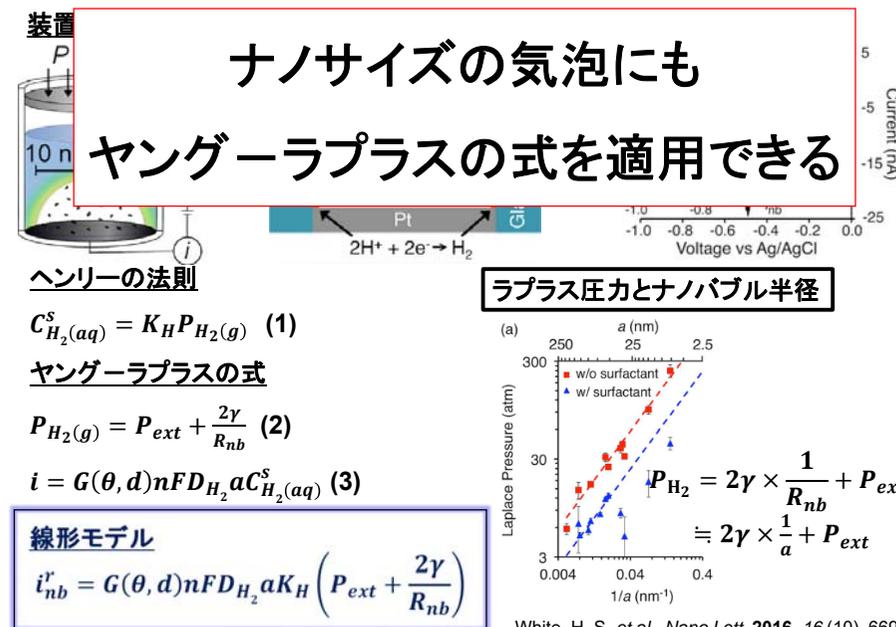
ファインバブル(FB): 直径100 μm以下の気泡
(≤100 μm) = マイクロバブル(MB) + ウルトラファインバブル(UFB)
(1~100 μm) (<1 μm)

- ① 浮上速度の低下
- ② 気泡の帯電(水中)
- ④ 自己加圧効果



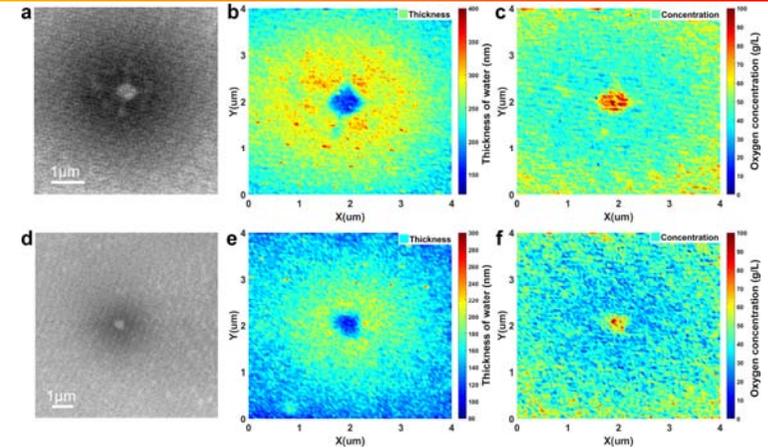
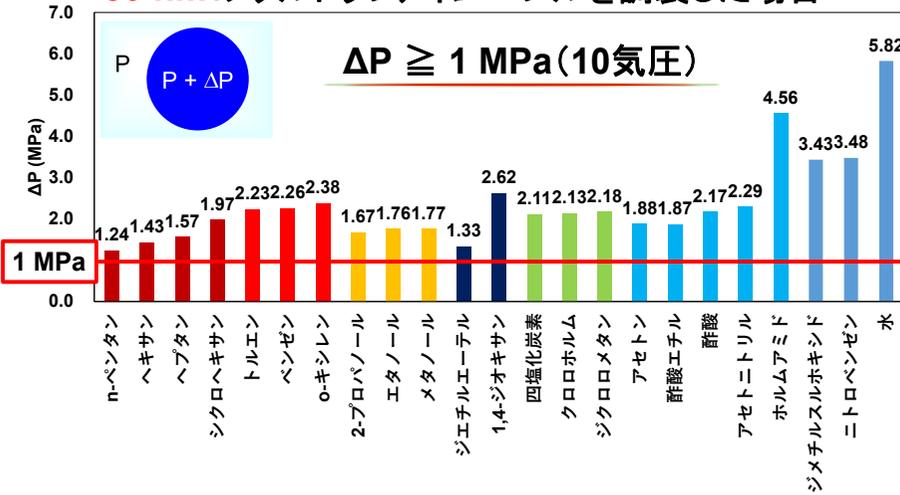
Takahashi, M.; Kawamura, T.; Yamamoto, Y.; Ohnari, H.; Himuro, S.; Shakutui, H. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 2171.; Takahashi, M. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 21858.

Young-Laplaceの式: ナノスケール(UFB)



自己加圧効果 気泡内の圧力 ΔP Young-Laplaceの式
 $\Delta P = 4\sigma/d$ (σ : 表面張力、 d : 気泡直径)

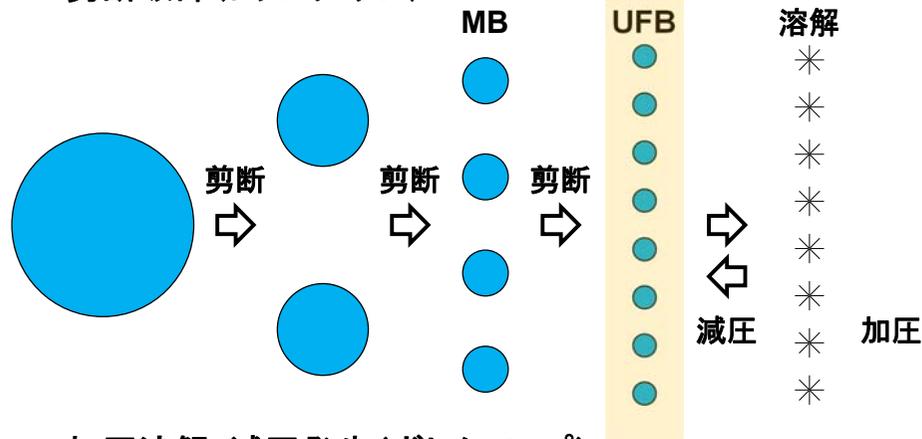
50 nmのウルトラファインバブルを調製した場合



- 1 atmにおける純O₂-ガスのSTXM(走査透過型X線顕微鏡)とUFB周辺の過飽和酸素領域のスペクトルを比較することで溶存酸素濃度を算出
- 過飽和酸素水領域の推定平均O₂濃度は30 ~ 40 g/L (1.9 ~ 2.5 M)と算出され、純O₂-ガス密度1.42 g/Lの20倍以上、飽和溶存酸素濃度8.38 mg/L (0.52 mM)の3500倍以上

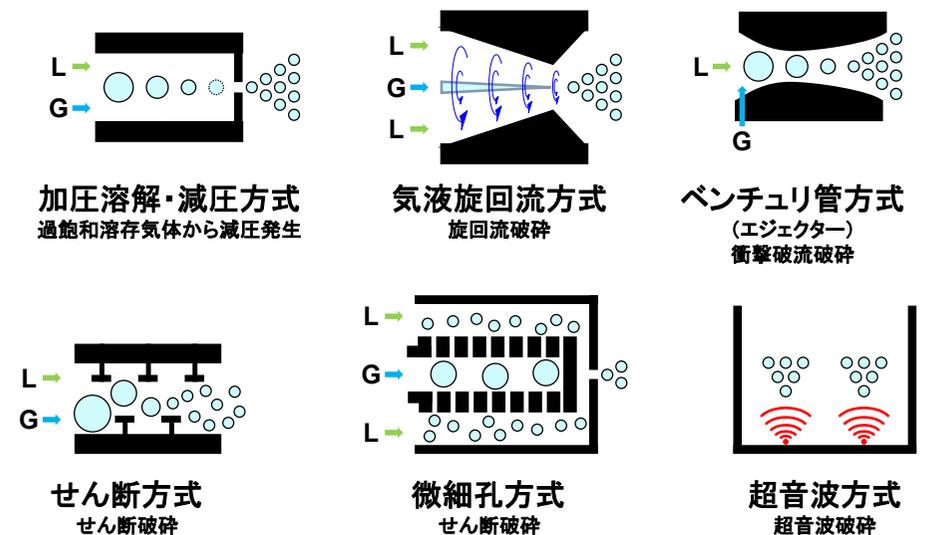
Zhou, L. et al. J. Am. Chem. Soc. 2020, 142 (12), 5583.

● 剪断破碎(トップダウン)



● 加圧溶解・減圧発生(ボトムアップ)

おなじUFBでも発生メカニズムが異なる



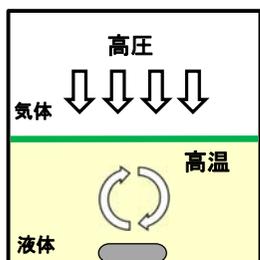
- 使用目的に応じて選択
- ハイブリッド化

ファインバブル有機合成： 100年の歴史への挑戦

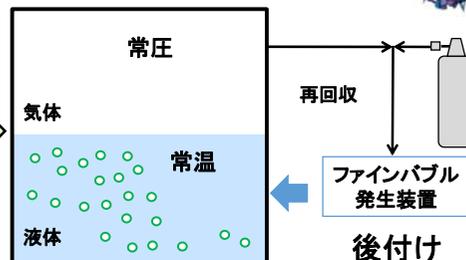
発想の転換による 常圧気相-液相反応

ファインバブルを用いた気相-液相反応

従来法(耐圧容器)



本手法(ファインバブル)



耐圧装置から

ファインバブル装置へ

◆ 1世紀以上

変わらない反応様式

◆ 「発想の転換」が必要



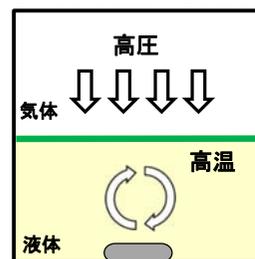
ヘンリーの法則(Henry's Law, 1803年)

「揮発性の溶質を含む希薄溶液が気相と平衡にあるときには、気相内の溶質の分圧 p は溶液中の濃度 c に比例する」

別の言い方をすると

「**気体の溶解度は圧力に比例する**」

従来法(耐圧容器)



おそらく...

◆ 1世紀以上

変わらない反応様式

◆ 「**発想の転換**」が必要



William Henry
(1775-1836、英国)

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/ef/William_Henry.jpg

有機化学者なのに、10年も研究すると...



1900~
(耐圧容器)

研究開始
2006~



2009(MA3FS)
(ダイヤフラム)
(120-150 mL/min)



2011(LE5S)
(ピストン)
(200-300 mL/min)



2013(LE3FS)
(ダイヤフラム)
(120-150 mL/min)



2014(BA6S)
(ギヤ)
(150-600 mL/min)

静岡県の企業との
共同研究から発展



2019/1/23
FBG-OS Type 1
(リニアドライブ)
(2-75 mL/min)
PMTより販売中

リビングエナジーで販売

① なにもなし



バブルを見てみたい

- 散乱強度が低い
- 個数濃度が高い
- 動的にサイズ変化

ON



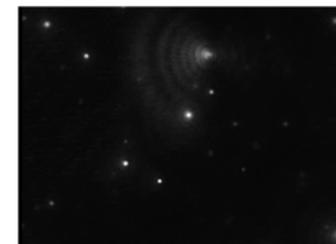
OFF

③ ナノサイズ?
ウルトラファインバブル?

② マイクロサイズ
マイクロバブル



水中での空気 UFB の観測

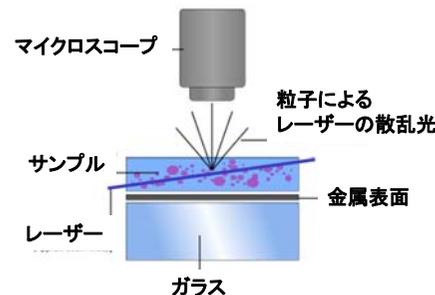


NanoSight (Nano Particle Analyzer LM10)

Quantum Design Japan

- 検出可能粒径: 30 ~ 1000 nm (通常)
- 10 ~ 1000 nm (高感度型)
- 対応粒子数濃度: 10⁷ 個/mL 以上

マイクロブラウン運動をトラッキング



$$\langle x, y \rangle^2 = \frac{K_B T t_s}{3\pi\eta d_h}$$

ストークスアインシュタインの式

- x, y: 気泡の移動速度
- T: 試料温度 (°C)
- η: 粘度 (mPa/s)
- K_B: ボルツマン定数
- t_s: 測定時間
- d_h: 気泡径

① 気-液反応 (空気酸化)

② 気-気-液反応 (酸化) 2013



2011



③ 気-液-固反応 (水添) 2013

④ 気-液-液反応 (相間移動)



2015



⑤ 気-液-固反応 ⇒ 気-液反応 (ワンポット過酸化水素合成)



2013



⑥ 気-光反応 (単位操作としての発展)

マイクロバブル
ナノバブル手法



光
(外部刺激)

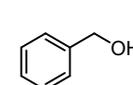


- ◆ FB手法の一般化
- ◆ グリーン製造化学プロセスの確立

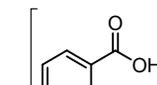
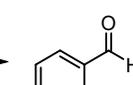
O₂-FB

CuBr₂ (7.5 mol%)
2,2-bipyridyl (7.5 mol%)
TEMPO (10 mol%)
NaOMe (7.5 mol%)
Air (Microbubble)

Sheldon, R. A. *et al. Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 805.



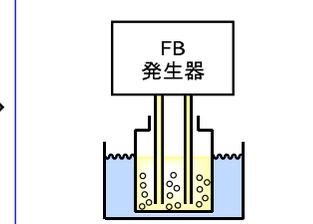
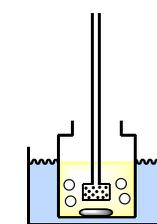
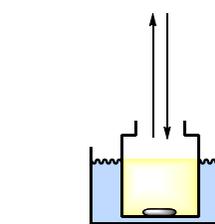
CH₃CN/H₂O (2:1) (0.66 M)
30°C, 2 h



開放系
(500 rpm)

mm-cm バブリング
(500 rpm)
(3 mL/min)

O₂-FB
(3 mL/min)



転換率 29%

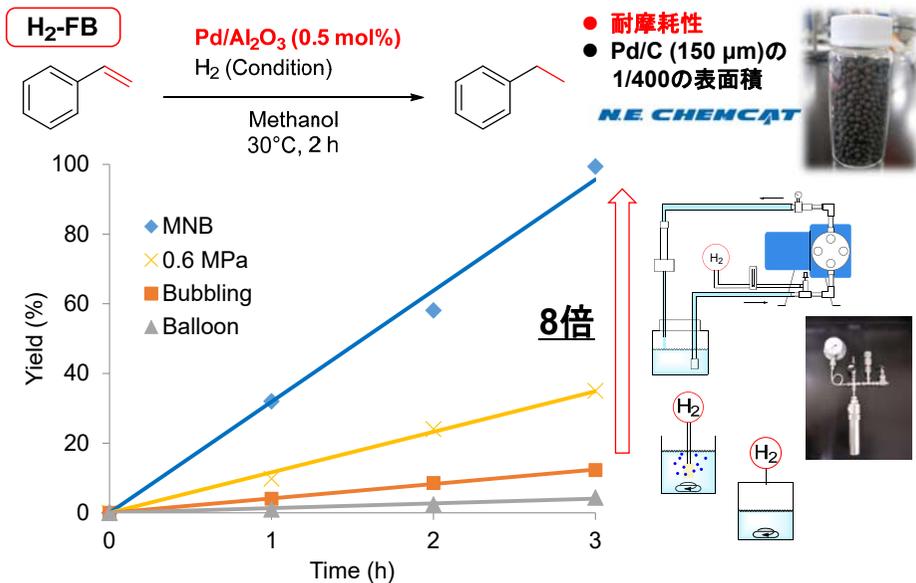
48%

93% (常温・常圧)

触媒を均一化・微小化のアプローチではなく、気体を微小化

水素FBを利用したStyreneの接触水素化

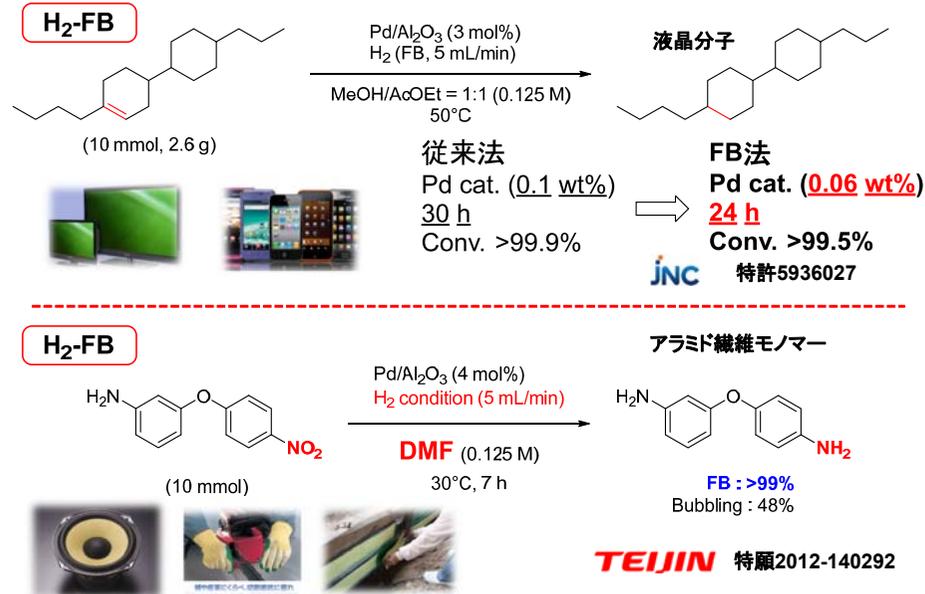
30



Mase, N. et al. *Synlett* 2013, 24 (17), 2225.

有機合成への応用: 水素FBによる機能性化合物の合成

31



Mase, N. et al. *Synlett* 2017, 28 (16), 2184.

気相 - 液相 - 液相反応の従来法

32

気相 - 液相 - 液相 反応
conventional method
Bubbling (バッチ式容器)

「問題点」

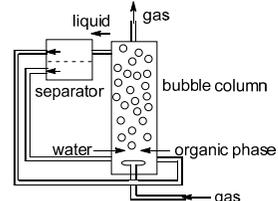
- - ● } 気体の低溶解性
- - □ } 有機相 - 水相間の物質移動

「解決策」

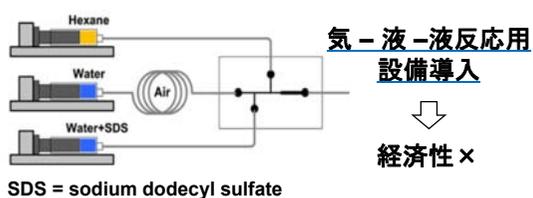
- ✓ 高圧条件
- ✓ 激しい機械的攪拌

全てが移動相 ⇨ 特殊な反応装置が必要

[気泡塔 (Bubble Column)]



[マイクロフローリアクター]



幡手 泰 et al. *化学工学論文集* 1976, 2 (2), 133. Wang, K. et al. *Microfluidics and Nanofluidics* 2010, 8 (6), 813.

気(空気) - 液(Toluene) - 液(水)の混合

33

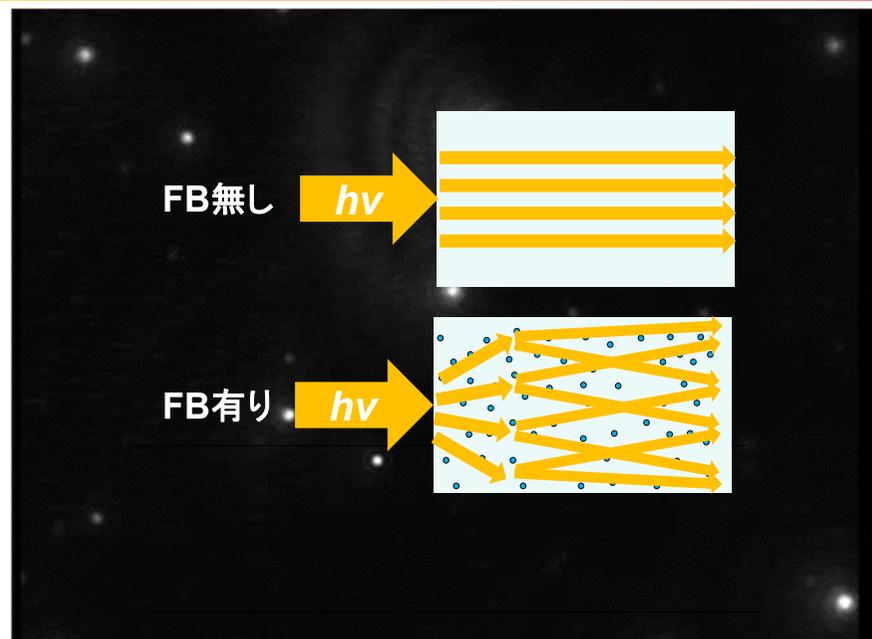
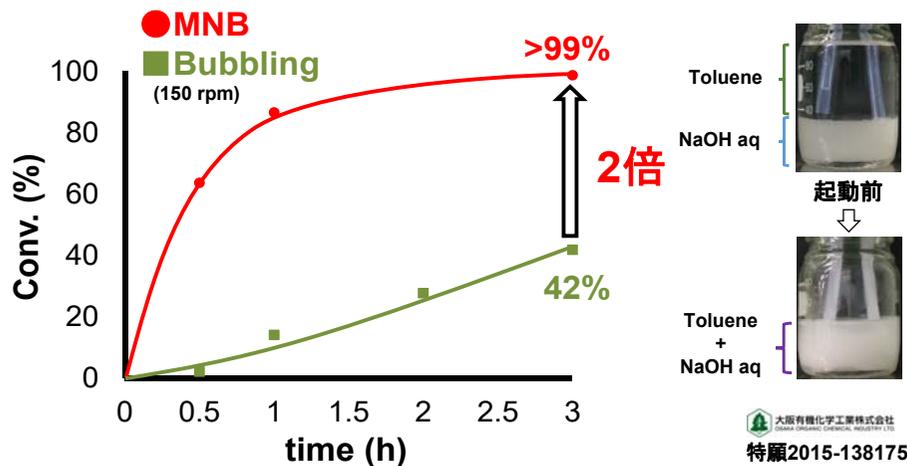
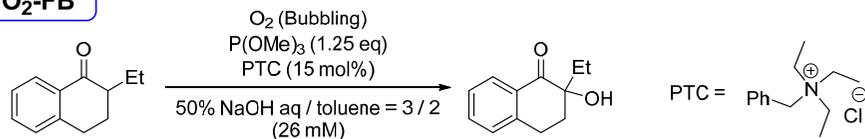
水: メチレンブルーで着色

① FB導入前 ② FB導入 ③ FB終了 ④ 10分放置

FB発生装置

① FB導入前 ④ 10分放置

O₂-FB



— 気相-液相反応 ⇒ 加圧下 —

> 従来法

>> 特殊な反応装置

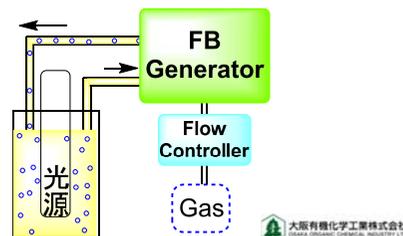
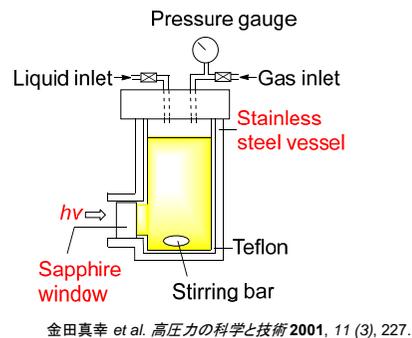
耐圧反応装置

光反応装置

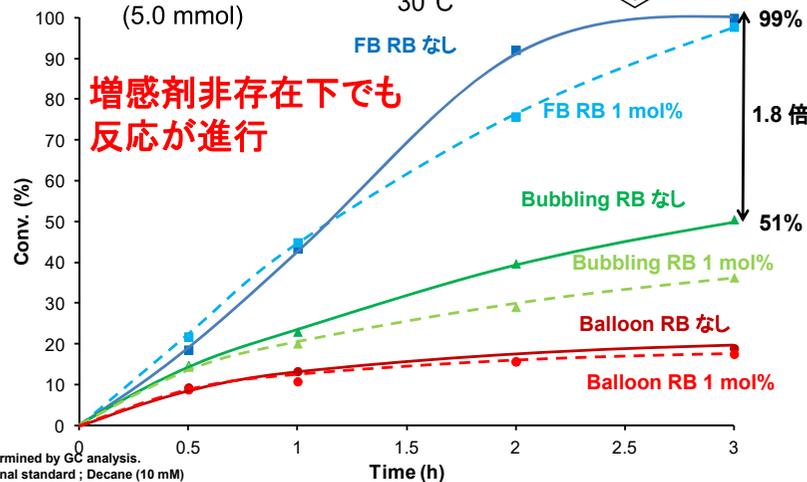
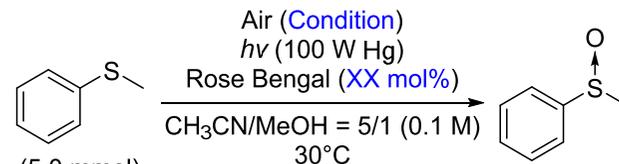


> FB手法

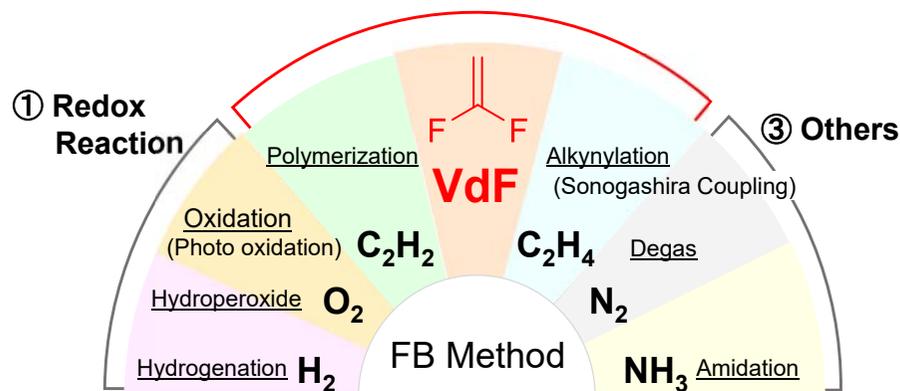
>> シンプルな反応装置



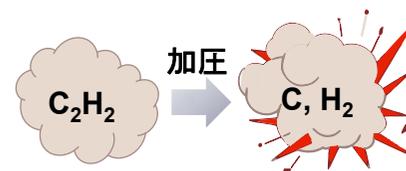
大阪有機化学工業株式会社
特許6282005



② C-C bond Formation



1) Mase, N.; Mizumori, T.; Yayyemoto, Y. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2086.
 2) Mase, N.; Isomura, S.; Toda, M.; Watanabe, N. *Synlett* **2013**, 24, 2225.
 3) Mase, N.; Nishina, Y.; Isomura, S.; Sato, K.; Narumi, T.; Watanabe, N. *Synlett*, **2017**, 28, 2184.



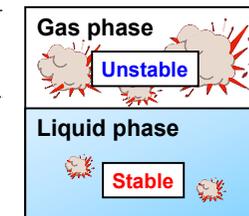
分解反応式
 $C_2H_2 = 2C + H_2 + 54.3 \text{ kcal/mol}$
 分解発熱量
 $C_2H_2 = 2,400 \text{ kcal/m}^3$
 例) H_2 の燃焼熱量
 $H_2 + 1/2O_2 = H_2O + 2570\sim3050 \text{ kcal/m}^3$

自己分解・爆発の危険性

<保管方法>

多孔質物質に含浸させたアセトン・DMFへ加圧溶解

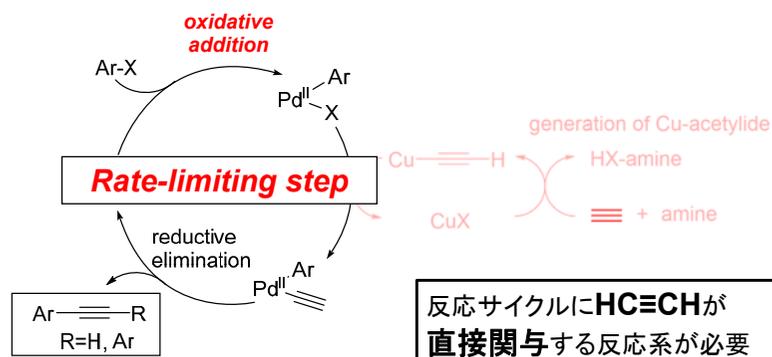
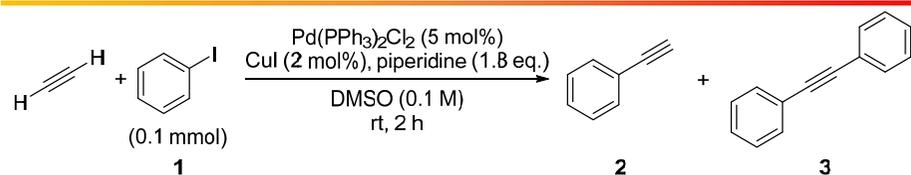
Diluent	Vapor pressure (psi) ^a	Min. Ignition energy (J)
Acetone	0.2	0.4
Carbon dioxide	207.0	>11
Ethylene	270.0	>11



^a at 30°C.

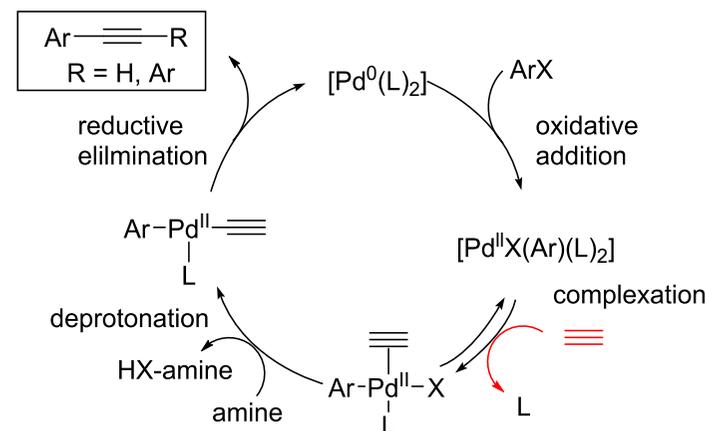
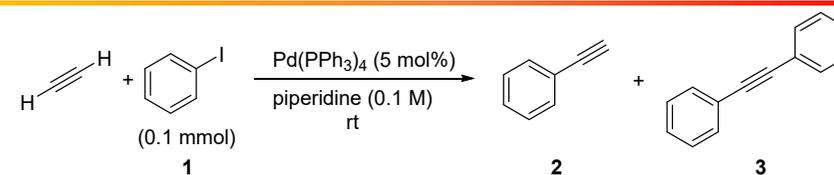
Hamlen, R. P., et al., *J. Chem. Eng. Data*, **1962**, 7, 281.

銅触媒菌頭カップリング反応機構



Sikk, L.; Tammiku-Taul, J.; Burk, B.; Kotschy, A., *J. Mol. Model.* **2012**, 18, 3025.

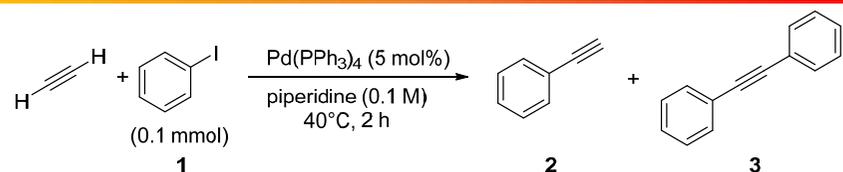
銅触媒フリー菌頭カップリング反応機構



Tougerti, A., et al., *Chem. - Eur. J.* **2007**, 13, 666.

FB手法による銅触媒フリー菌頭カップリング反応

42



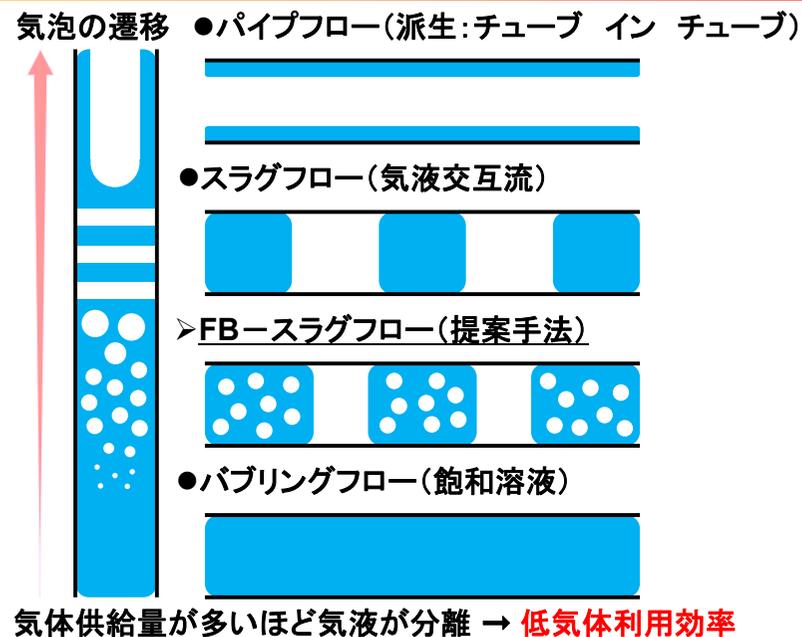
Entry	C ₂ H ₂ condition	Reaction time (min)	Yield ^a (%)	Ratio ^a (2:3)
1	balloon	120	91	51:49
2	balloon	10	9.8	92:8
3	FB	10	>99	40:60

^aDetermined by GC analysis (column: GL Sciences TC-17), decane was added as internal standard (0.1 M).

アセチレンのファインバブル化

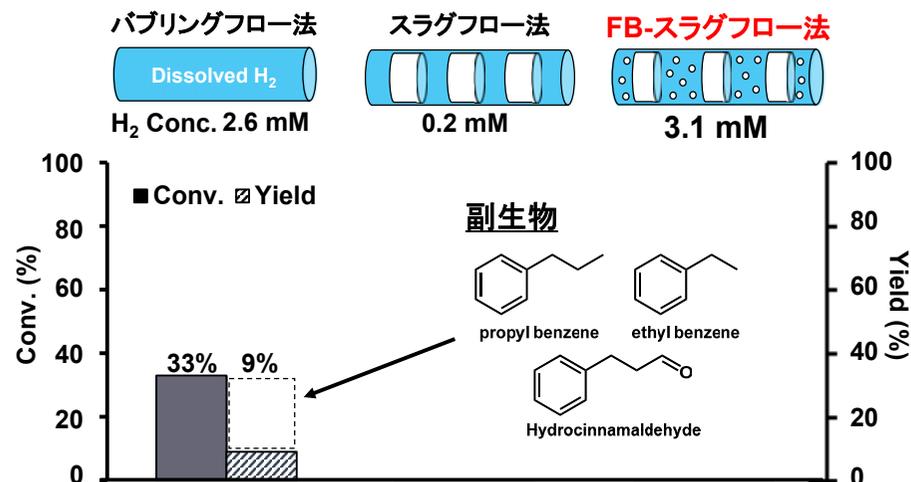
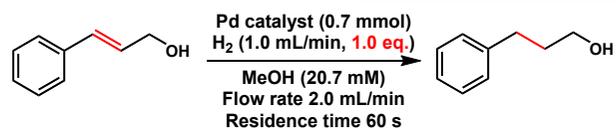
FB手法のフロー反応への応用

43



ファインバブルフロー法による反応性の向上: 水素化

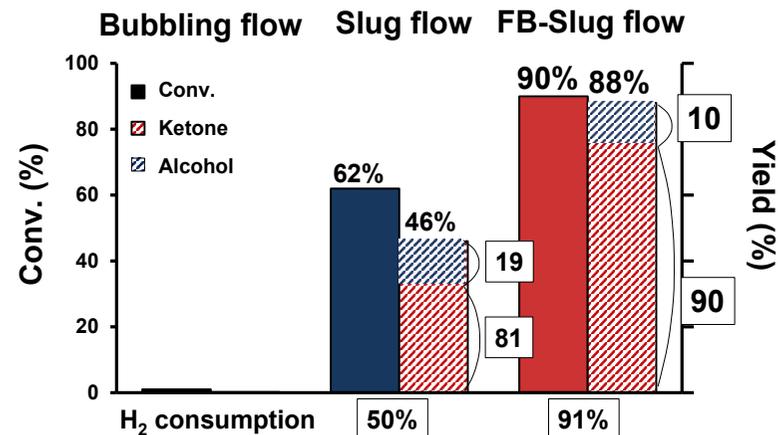
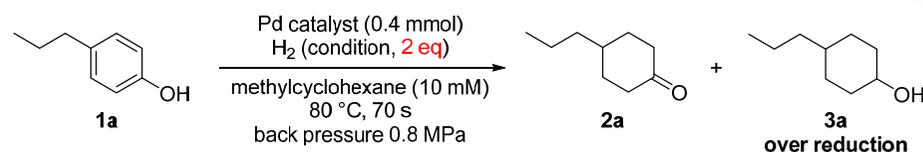
44



lio, T. et al. *Synlett* 2020, 31 (19), 1919.

フェノール誘導体のFB-水素化フロー反応(シングルパス)

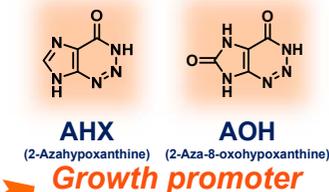
45



lio, T. et al. *Synlett* 2020, 31 (19), 1919.

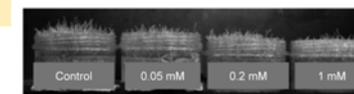
グリーンものづくりに向けて 連続合成手法の集積化

Fairy Chemicals (FCs) found in Shizuoka



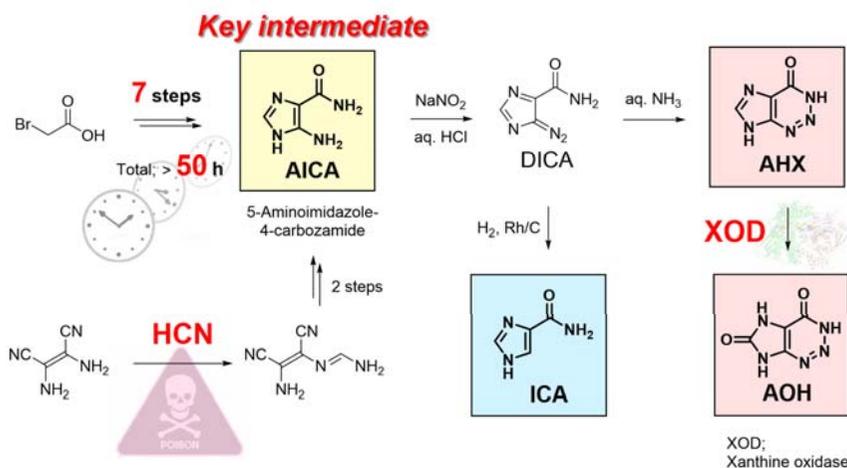
► Fungus forming a ring *Lepista sordida*

- ✓ Production of FCs by fungus in soil
- ✓ FCs control plant growth
- ✓ Effective on all plants regardless of taxonomic rank



Kawagishi, H. et al. *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1373.
 Kawagishi, H. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1552.

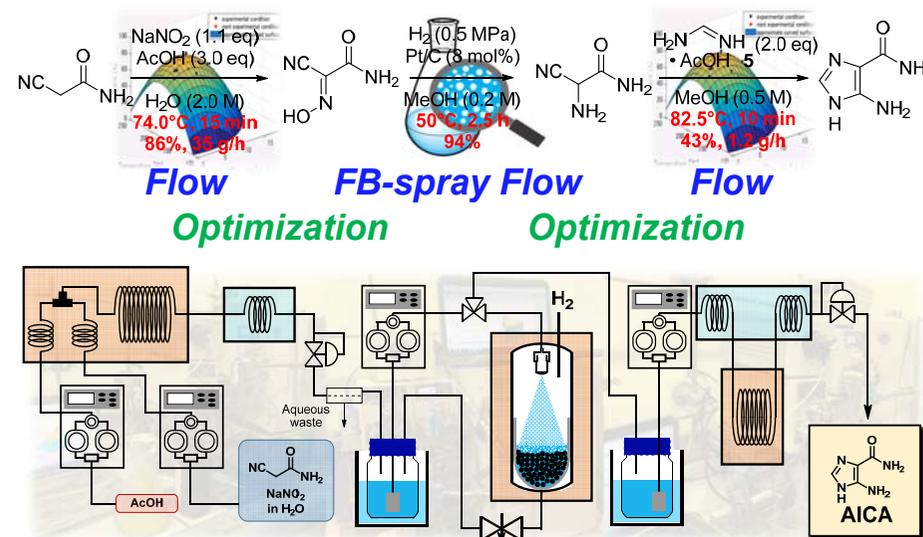
Chemical synthetic method of FCs



How to establish a production method for industrialization?

特開 2004-035529; Kawagishi, H. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1552.; Kan, T. et al. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3516.

グリーンものづくり:フェアリー化合物の3段階合成



各ステップの後処理工程削減・迅速反応条件最適化

- ① 自己紹介 間瀬って誰?どんな人?
- ② ファインバブル有機合成
- ③ マイクロウェーブフロー合成
- ④ プロセスインフォマティクス

「次回のお楽しみ」



一人の力で成し遂げることはできない。



まずは共感できるところから一緒に飛び抜けませんか?

Acknowledgements

52

公的機関

文部科学省科研費 (MEXT)

- Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas

日本学術振興会科研費 (JSPS)

- Grant-in-Aid for Scientific Research (B)
- Grant-in-Aid for Challenging Exploratory Research
- Grant-in-Aid for Young Scientists (A) and (B)

科学技術振興機構 (JST)

- A-Step機能検証フェーズ: マッチングプランナープログラム

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO)

- 東京大学 神崎研究室
- 静岡県立大学 濱島研究室

- 静岡大学 工学部 化学バイオ工学科
- 静岡大学 グリーン科学技術研究所



産学連携 (技術相談 100件以上 (海外企業含む))

装置開発 (赤字は静岡関連)

- リビングエナジー (アスブ, Huck UFB)
- (株)サイダ-FDS
- (株)PMT
- (株)フロム
- (株)ビートセンシング
- (株)Scitem
- (株)ポリタケカンパニーリミテド
- アイセル (株)



武田先生
(化学工学)

触媒

- (株)キャタラー
- 川研ファインケミカル (株)
- 高砂香料工業 (株)
- ニッポン高度紙工業 (株)



鳴海先生
(創薬化学)

反応開発

- 帝人 (株)
- JNC (株)
- 大阪有機化学工業 (株)
- テンカ (株)
- 日産化学 (株)
- 東レファインケミカル (株)
- 日本ゼオン (株)
- ダイキン工業 (株)
- (株)クレハ
- 三菱ケミカル (株)
- (株)高砂ケミカル
- (株)三宝化学研究所
- 塩野義製薬 (株)
- 金剛化学 (株)
- 福寿製薬 (株)



佐藤先生
(ペプチド化学)

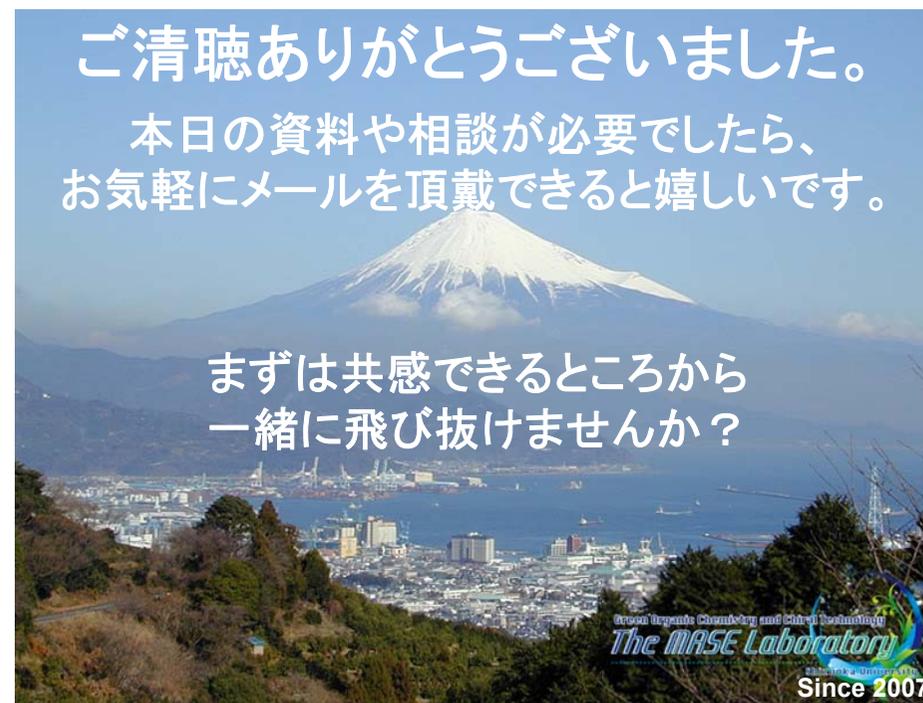
基質提供

- 東京化成工業 (株)
- 塩野香料 (株)

ご清聴ありがとうございました。

本日の資料や相談が必要でしたら、お気軽にメールを頂戴できると嬉しいです。

まずは共感できるところから一緒に飛び抜けませんか?



- ① 自己紹介 間瀬って誰?どんな人?
- ② ファインバブル有機合成
- ③ マイクロウェーブフロー合成
- ④ プロセスインフォマティクス

質問 何でもOK 

間瀬暢之(ませのぶゆき)

博士(工)、教授
静岡大学 グリーン科学技術研究所グリーンエネルギー研究部門
兼 学術院工学領域化学バイオ工学系列
兼 大学院総合科学技術研究科工学専攻化学バイオ工学コース
兼 創造科学技術大学院光ナノ物質機能専攻(博士課程)



〒432-8561
静岡県浜松市中区城北3-5-1 工学部4号館405号室
電話: 053-478-1196
FAX: 053-478-1196
E-mail: mase.nobuyuki@shizuoka.ac.jp
URL: <https://www.shizuoka.ac.jp/mase/>



おまけ

- ① 自己紹介 間瀬って誰? どんな人?
- ② ファインバブル有機合成
- ③ **マイクロウェーブフロー合成**
- ④ プロセスインフォマティクス



反応速度を上げる

もっとも簡単な方法?

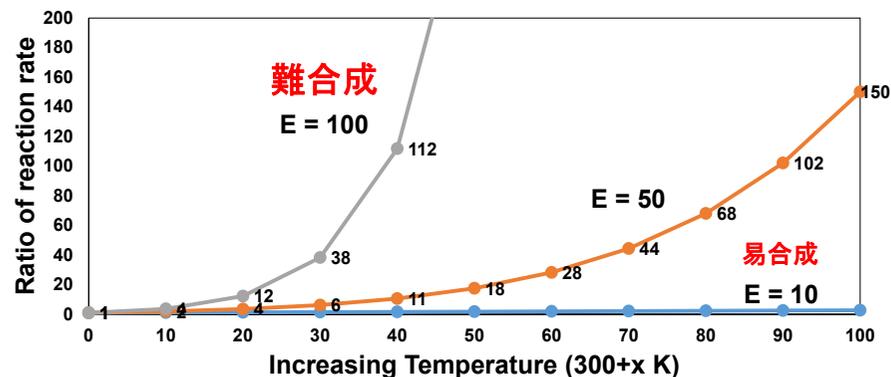
アレニウスの式

$$k = A \cdot \exp(-E/RT)$$

A: 頻度因子、E: 活性化エネルギー、R: 気体定数、T: 温度

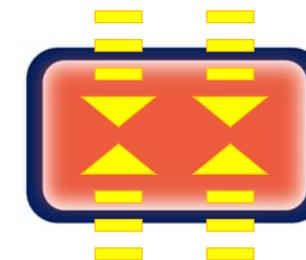
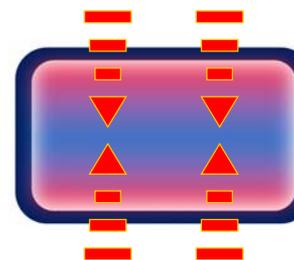
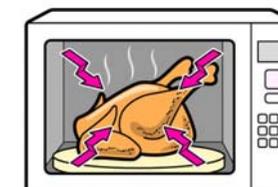
温度TからT+xになったときのkとk'の速度比は

$$k'/k = \exp(-E/R(T+x)) / \exp(-E/RT)$$



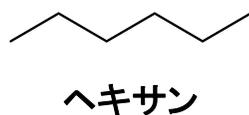
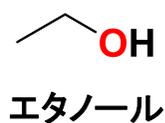
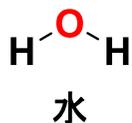
Heat conduction

Microwave oven



熱伝導外部加熱

μW内部加熱

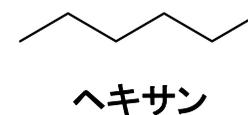
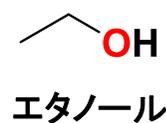
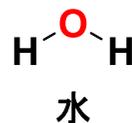


ホットプレート(約150°C、3分)

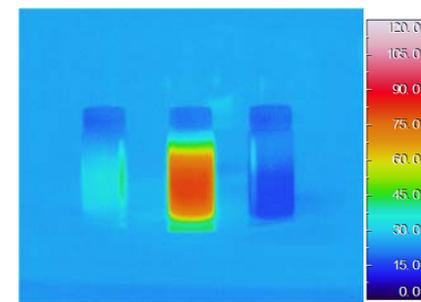
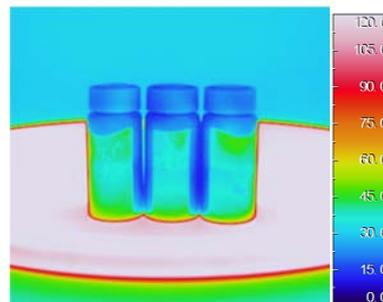
電子レンジ(700 W、10秒)



各溶媒の温度はなるだろうか？



ホットプレート(約150°C、3分) 電子レンジ(700 W、10秒)



マイクロ波加熱は、熱伝導と異なる**急速加熱**と**選択加熱**



共振空洞応用型フロー型マイクロ波合成装置

◆ Conventional method (Batch)

✓ Scaling-up restricted by penetration depth

◆ Present study (Microwave + Flow method)

✓ Microwave-assisted continuous synthesis

- 課題
- スケールアップ
 - 過剰反応の制御
 - 特定の基質・反応に特化した装置構成

反応管: 内径 3 mm、内容量 6 mL
~280°C、~3.0 MPa

共振空洞応用型フロー型
マイクロ波合成装置



Advantages

- ✓ 高効率・省エネルギー
- ✓ 均一・急速なマイクロ波加熱
- ✓ 固体発振素子
- ✓ シングルモード共振器
- ✓ フィードバック制御

サイダFDS(静岡県)・産業技術総合研究所
静岡県立大学・岐阜薬科大学・静岡大学

触媒フリーフローアセチル化反応: デスクトッププラント



<chem>CCOC(=O)C</chem> y. >99% (5.6 kg/day, 2.0 ton/y) 6.4 mL/min (1.0 min) 40 W (211°C)	<chem>CCCCOC(=O)C</chem> y. 98% (6.4 kg/day, 2.3 ton/y) 6.4 mL/min (1.0 min) 40 W (213°C)	<chem>c1ccc(cc1)COC(=O)C</chem> y. >99% (4.9 kg/day, 1.8 ton/y) 4.8 mL/min (1.33 min) 40 W (205°C)	<chem>CC(C)=CC=COC(=O)C</chem> y. 98% (4.0 kg/day, 1.5 ton/y) 4.0 mL/min (1.6 min) 80 W (238°C)
--	---	--	---

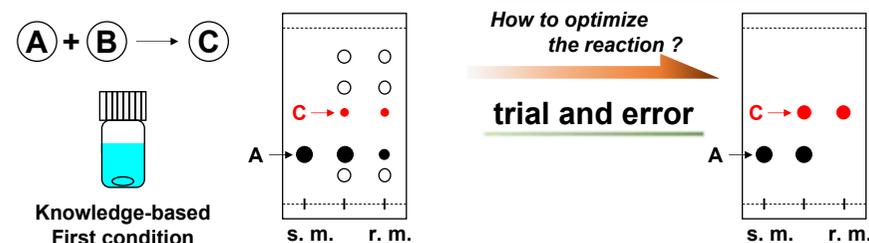
<chem>CC(C)OC(=O)C</chem> y. >99% (5.6 kg/day, 2.0 ton/y) 4.8 mL/min (1.3 min) 40 W (202°C)	<chem>C1CCCCC1OC(=O)C</chem> y. 98% (4.7 kg/day, 1.7 ton/y) 4.8 mL/min (1.3 min) 40 W (215°C)	<chem>CC(C)(C)OC(=O)C</chem> y. 81% (3.5 kg/day, 1.2 ton/y) 4.1 mL/min (1.5 min) 150 W (262°C)	<chem>c1ccc(cc1)OC(=O)C</chem> y. 97% (6.3 kg/day, 2.3 ton/y) 6.4 mL/min (1.0 min) 80 W (245°C)
---	---	--	---

➤ Acetylation of various alcohols in ton/year scale

- ① 自己紹介 間瀬って誰? どんな人?
- ② ファインバブル有機合成
- ③ マイクロウェーブフロー合成
- ④ プロセスインフォマティクス



自分の学費は自分で稼ぐ (レシピを作るプロセスケミストの育成)



Batch reaction (Total: $N \times 140$ min)



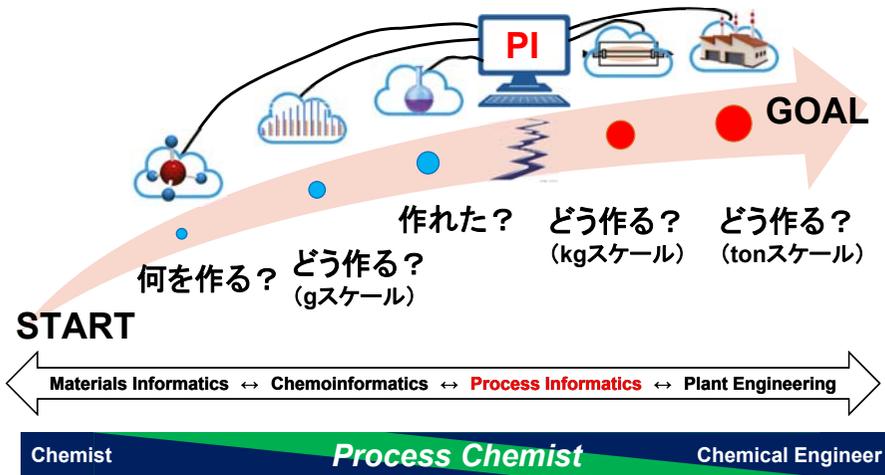
スキルを持った熟練研究者による探索(単純作業を含む)

素晴らしいアイデアでも、 最適化に時間がかかったら...

学生さんの表情が...



予想を超えるスピードでケモインフォマティクスの導入



(現実) 実験化学者・技術者じゃないとわからない感覚がある...ノウハウ

人工知能(広義)
Artificial Intelligence (AI)

- 人が設計したプログラムで解析

- 入力と出力の関係性や規則性を明確化
- モデル式の結果の誤差を最小化へ

機械学習(仕組み)
Machine Learning (ML)

- 機械が自動でデータを解析

深層学習(手法の一つ)
Deep Learning (DL)

フロー & AI @ 間瀬研 (2014~)

1950's 1960's 1970's 1980's 1990's 2000's 2010's 2020's 2030's 2040's 2050's

第1次

第2次

第3次~ 実用化が進んだ
(我々でも使えるようになってきた)



これまでの課題を解決

物理的

- スペース不足
- 経年劣化
- 整理整頓

情動的

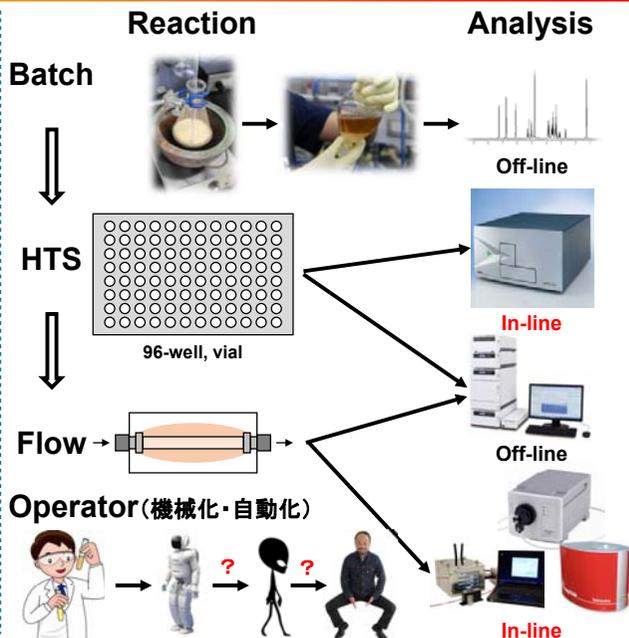
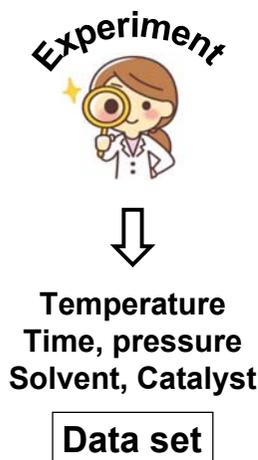
- 情報の分散
- オフライン
- 検索非対応

人為的

- 計算ミス・構造ミス
- 誤字・脱字
- 象形文字

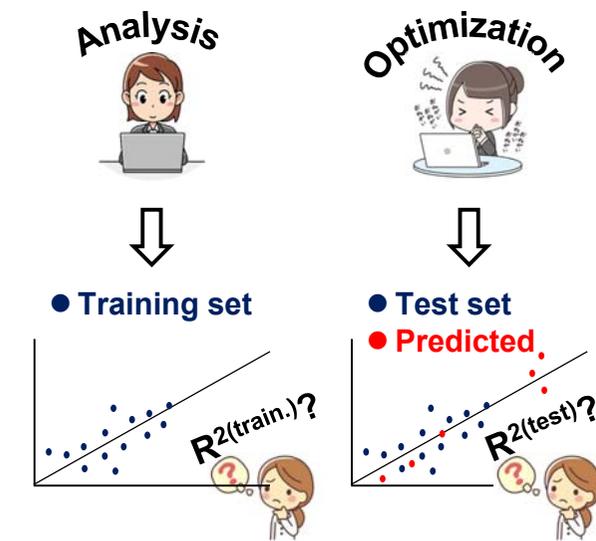
残る課題: 「ノートにすべてを書かない! ?」 (あり得ないかもしれませんが...)

1. Collection



2. Regression

3. Prediction



Pythonを使う: Google Colaboratory

ブラウザから Python を記述、実行できるサービス

- 環境構築が不要 → お手軽
- GPU への無料アクセス
- 簡単に共有

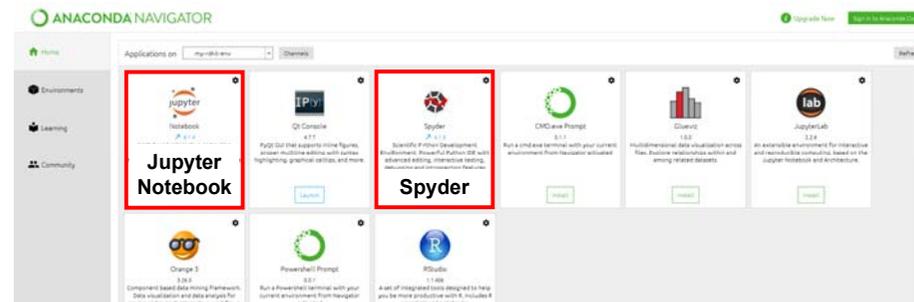


Pythonを使う: Anaconda

Pythonのディストリビューション

- コンパイルしてある設定済みのソフトウェアの集合体
- 内装されるパッケージの例

- NumPy: 数値計算を効率的に行うための拡張モジュール
- SciPy: 高レベルな科学と工学のモジュール
- Pandas: データ解析を支援
- scikit-learn: 分類や回帰、クラスタリングアルゴリズム
- Jupyter: ブラウザ上でインタラクティブにプログラムを



表現の精度

表現のわかりやすさ

代表的なアルゴリズム

線形回帰

決定木

深層学習

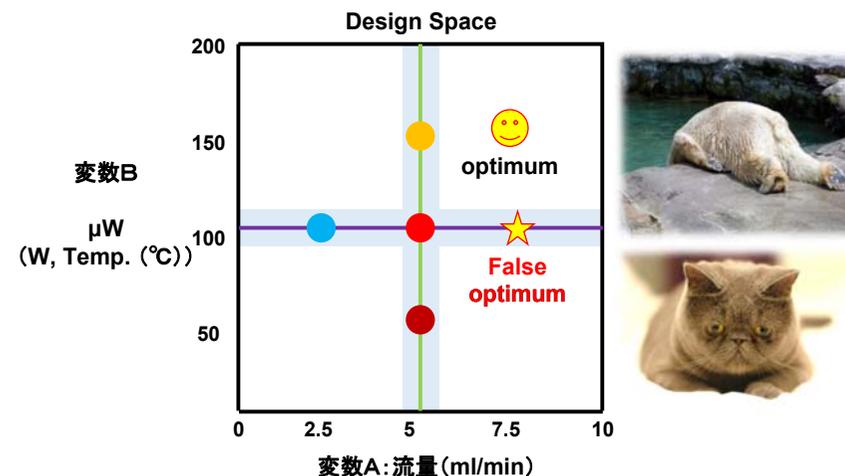
単純ベイズ

サポートベクター

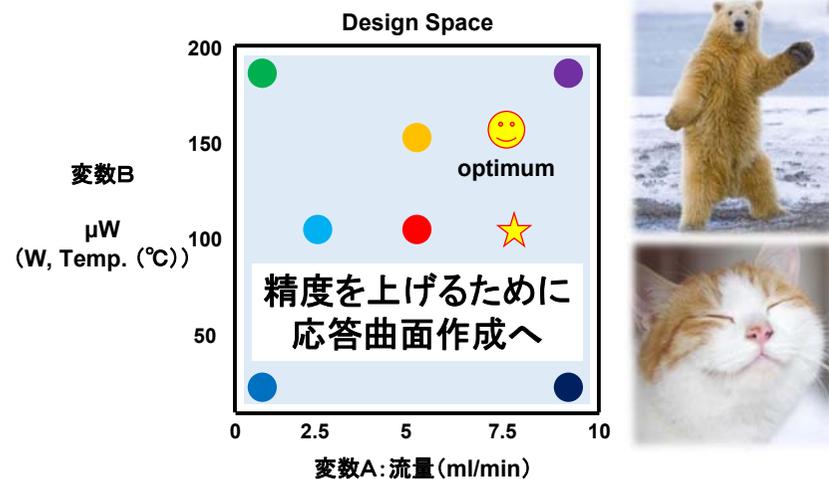
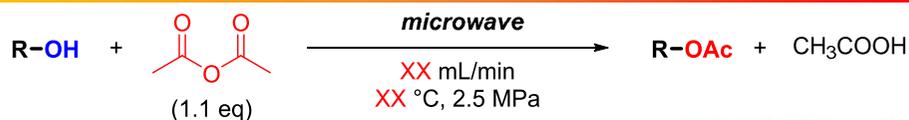
データ量

学生さんへの頼みやすさ

機械学習の先端センシングへの適用と展望 (slideshare.net)



Sheppard, T., D. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2373; *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1979.



Sheppard, T., D. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2373; *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1979.

反応条件最適化

実践編

まずは2変数(実用的)

83

● マイクロ波出力(温度)

⇒ 反応性、収率、純度

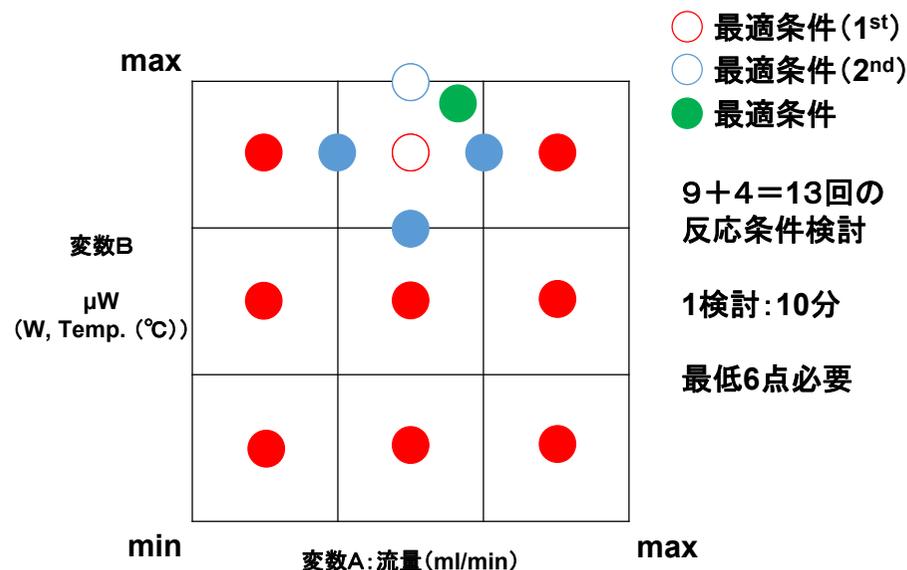
● 流量(反応時間)

⇒ 滞留時間、選択性、生産量

- 合成反応において、最も影響を与える変数
- ある装置で実施できる最適条件を特定
- プロセス研究、工業化を満たす純度と生産量

9+4+1条件最適化手法(In-line分析ができない場合)

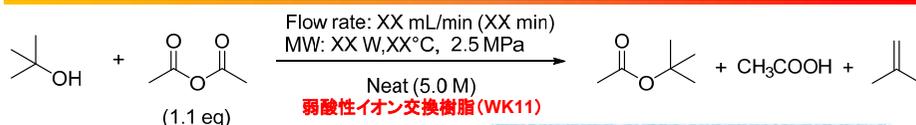
84



Mase, N. et al. Chem. Rec. 2019, 19, 77.

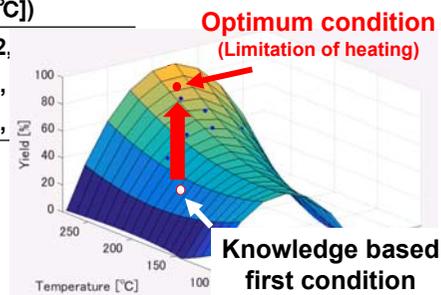
フロー反応条件最適化(9+4+1法): 3級アルコールのアセチル化

85



Flow rate [mL/min]		
1.6 (4.0 min)	3.2 (2.0 min)	6.4 (1.5 min)
Conversion & Yield [%] (Temp. [°C])		
94, 33 (187)	48, 40 (190)	32, 20 (120)
91, 54 (200)	88, 60 (220)	42, 25 (150)
97, 18 (210)	85, 70 (230)	78, 30 (180)
Flow rate [mL/min]		
2.6 (2.5 min)	4.3 (1.5 min)	
Conversion & Yield [%] (Temp. [°C])		
93, 46 (216)	87, 61 (219)	
97, 52 (232)	81, 74 (227)	

反応ごとの最適化だけでなく、
基質ごとの最適化を迅速に



Optimum condition: 4.1 mL/min, 262°C
(Conv. 93%, yield 81%)

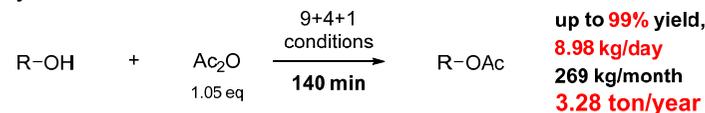
9+4+1 experiments within 140 min

デスクトッププラント: 1ライン当たりの生産量(NON-GMP)

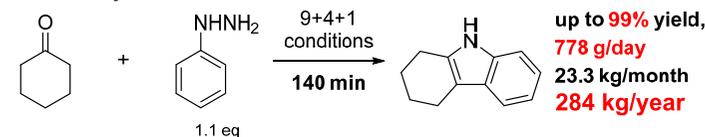
86

最適化に要した合計反応時間=140分

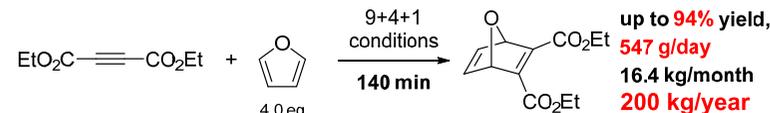
1. Acetylation



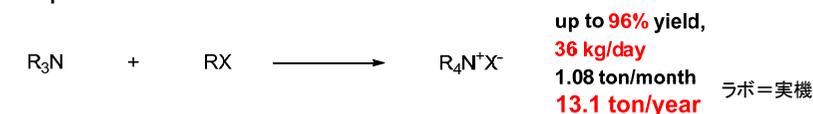
2. Fischer indol synthesis



3. Diels-Alder reaction



4. Ionic Liquid



ラボ=実機

Mase, N. et al. Chem. Rec. 2019, 19, 77.

もっと実験数を減らすには



M2・金君



B4・宮下君



ポスドク・藤本さん

藤本准子

「グリーンものづくり:モノリス触媒を用いたフロー有機合成」

金 拓哉

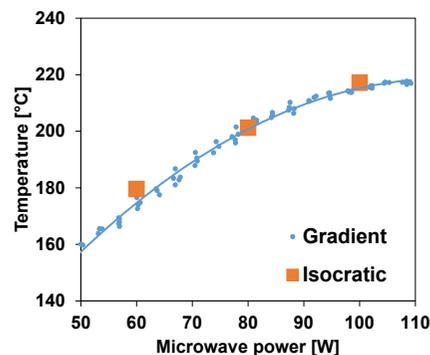
「マイクロ波フロー化学:機械学習による反応条件迅速最適化手法の開発」

宮下直己

「グリーンものづくり:グラジエント法によるフロー反応条件迅速最適化手法の開発」

擬定常状態とin-lineサンプリング

● 擬定常状態 (Gradient法)



✓ マイクロ波の急速加熱効果

● Off-lineサンプリング



Shimadzu GC-2010

✓ 1データ/10 min

● In-lineサンプリング

BeatSensing co.,ltd. BS-F1000
NIR analyzer

✓ 120データ/10 min

グラジエント法による反応条件設定: 2変数3水準

定常状態方式
(9+4+1法)

		水準			説明変数
		1	2	3	
変数	A	A1	A2	A3	マイクロ波出力
	B	B1	B2	B3	流量

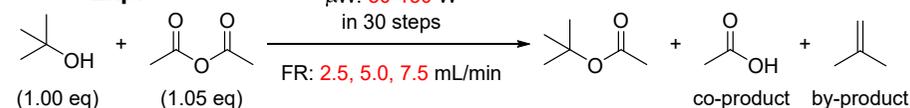
擬定常状態方式
(グラジエント法)

		水準			説明変数
		1	2	3	
変数	A (G)	A1~A2~A3			マイクロ波出力
	B	B1	B2	B3	流量

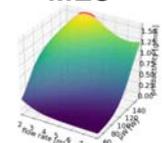
実験回数(1実験10分):
2変数3水準の場合 ($3^n = 3^2 = 9 \rightarrow 3$)

フロー反応条件迅速最適化: 2変数3水準

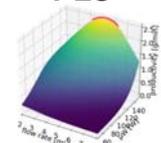
9 → 3 Exp.



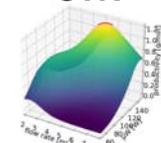
MLS

R² 0.96, Q² 0.96

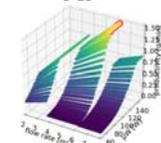
PLS

R² 0.91, Q² 0.90

SVR

R² 0.99, Q² 0.99

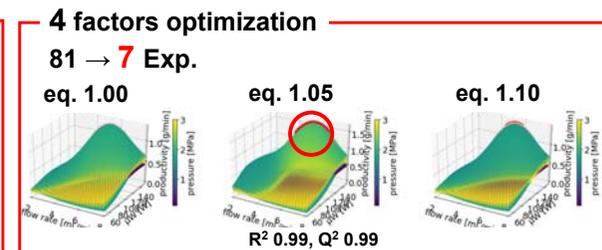
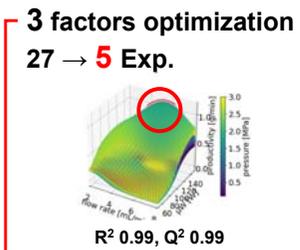
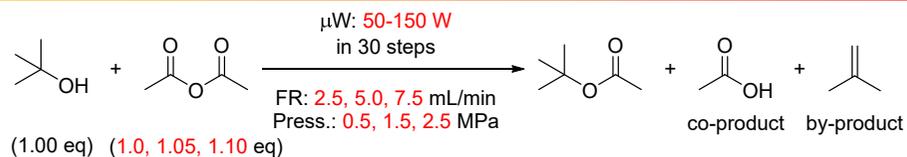
RF

R² 0.99, Q² 0.99

Method	Flow rate (mL/min)	μW (W)	Yield (%) ^a	Productivity P/E (g/min) ^b	Train. Max. Productivity (g/min)	RSE (%) ^c
MLS	3.7	150	47.0	1.51 / 1.04	1.17	45.2
PLS	5.3	150	40.9	2.46 / 1.30	1.17	89.2
SVR	5.5	134	39.9	1.17 / 1.31	1.17	10.7
RF	6.2	128	25.0	1.45 / 0.93	1.17	55.9

[a] Determined by NIR analysis ; [b] P: Predicted Productivity E: Experimental Productivity ; [c] Relative Square Error

✓ Predicted high productivity condition in 30 min.



No. of Factors	No. of Exp.	Flow rate (mL/min)	μW (W)	Press. (MPa)	eq.	Yield (%) ^a	Productivity P/E (g/min) ^b	Train. Max. Productivity (g/min)	RSE (%) ^c
3	5	5.4	137	1.5	-	41.0	1.15 / 1.32	1.17	12.9
4	7	5.5	140	2.1	1.05	44.1	1.59 / 1.45	1.46	9.7

[a] Determined by NIR analysis ; [b] P: Predicted, Productivity E: Experimental Productivity ; [c] Relative Square Error

連続型変数 (continuous variable)
 温度, 圧力, 時間, 流量, 当量, 濃度, 攪拌

離散型変数 (discrete variable)
 基質, 試薬, 溶媒, 触媒, 順序, 容器, 実験者

溶媒最適化を やってみよう

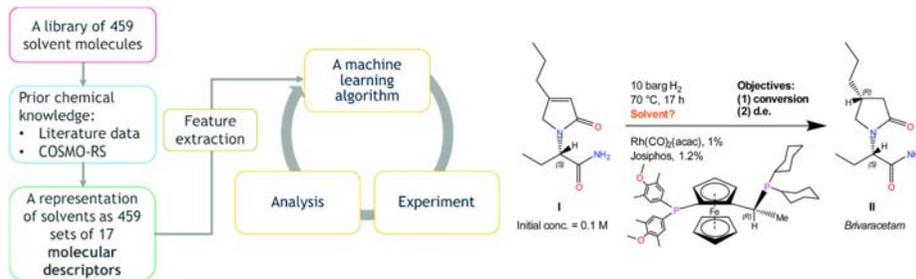


M2・金君

これができれば、 基質・触媒の最適化も 見えてくる

金 拓哉

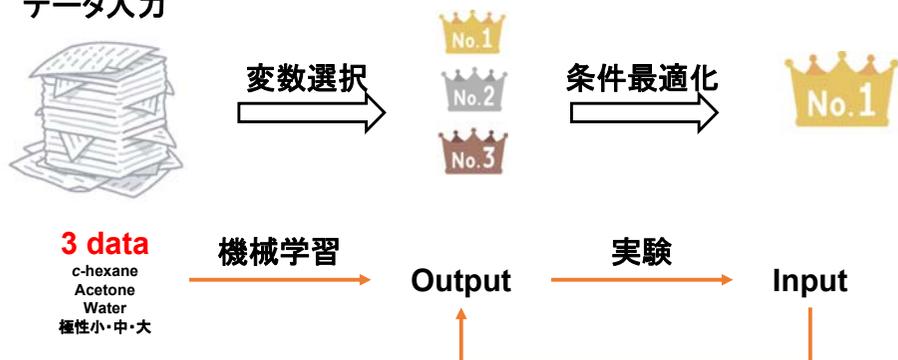
「マイクロ波フロー化学: 機械学習による反応条件迅速最適化手法の開発」



手法	Conv. > 90%	d.e. > 60%	Conv. > 90%かつ d.e. > 60%
人間	1/34	13/34	1/34
機械学習	12/18	10/18	7/18

- 化学の知識・文献データ
- 化学者が選択した溶媒(459→34)
- 特別な分子記述子
- 未経験者では最適化困難

データ入力

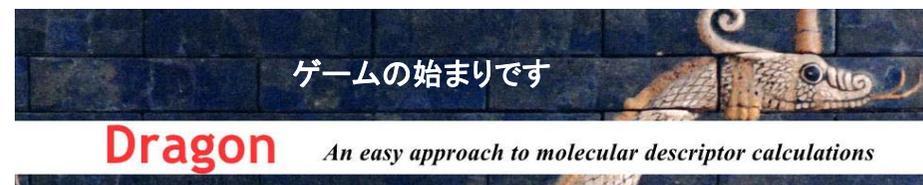


- μW出力、温度、流量に加え、**各溶媒の分子記述子**で予測
- 合計**7335変数** → 920変数
- 同じ溶媒が予測されたらゴールとする(ところでゴールは?)

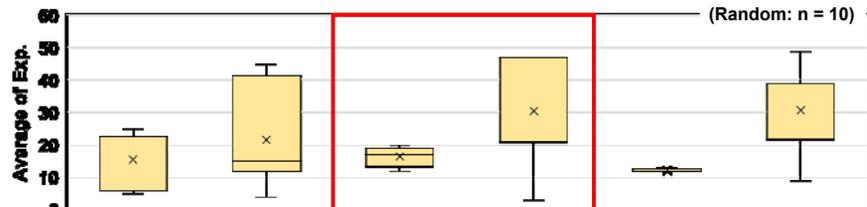
分子に基づいた化学反応に特有の離散型変数の数値化

溶媒 **触媒** **基質** **試薬**

- 分子の特徴を化学構造に基づいて、数値として表わした値。
- 理論的アプローチをカバーした**5,270の分子記述子**
- 原子タイプや官能基・フラグメントのカウント、位相・幾何学的な記述子、3次元記述子
- 物性推算 (LogPなど) やドラッグライクとリードライクアラート (リピン スキーアラートなど)



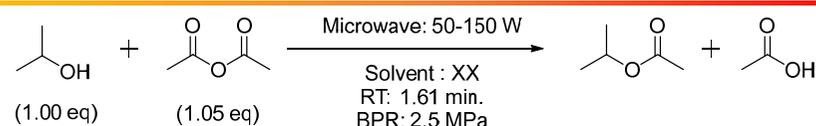
フローアセチル化反応における機械学習溶媒最適化



Substrate	EtOH (50)		i-PrOH (58)		t-BuOH (63)	
Target	NMP		NMP		γ-Valerolactone	
Method	ML	Random	ML	Random	ML	Random
Training solvent	Cyclohexane DMA ^b Water	- - -	Cyclohexane Acetone Water	- - -	Cyclohexane Acetone Water	- - -
Ave. of Exp.	15.4	21.5	16.4	30.4	12.2	30.6
SD ^a	7.91	14.3	2.73	13.7	0.4	11.7

[a]: SD: Standard deviation, [b]: Acetone and EtOAc could not be separated in GC analysis.

実験データがない253種類の溶媒から最適化溶媒を予測



58 Solvents: experiment data & 920 variables

195 Solvents: 920 variables

✓ Predicted from **253** solvents (1回の計算で予測)

Rank	Predicted solvent	Yield (%)
Training Max.	NMP	68.5
1	2-Methylcyclohexanone	56.8
2	N-Methyl-ε-caprolactam	80.3
3	N-Ethyl-2-pyrrolidone	86.5

プラットフォームができつつある...

