

化学産業のリモート化・無人化を 志向した自動・自律合成装置の研究開発

第3回ビジョナリー・インキュベーション・プログラム（VIP）ワークショップ

北海道大学大学院 理学研究院

永木愛一郎

京都大学大学院 工学研究科

外輪健一郎

有機化学の発展と合成された化合物



クロスカップリング
(2010年ノーベル賞)

1980年
1000万

有機化学誕生



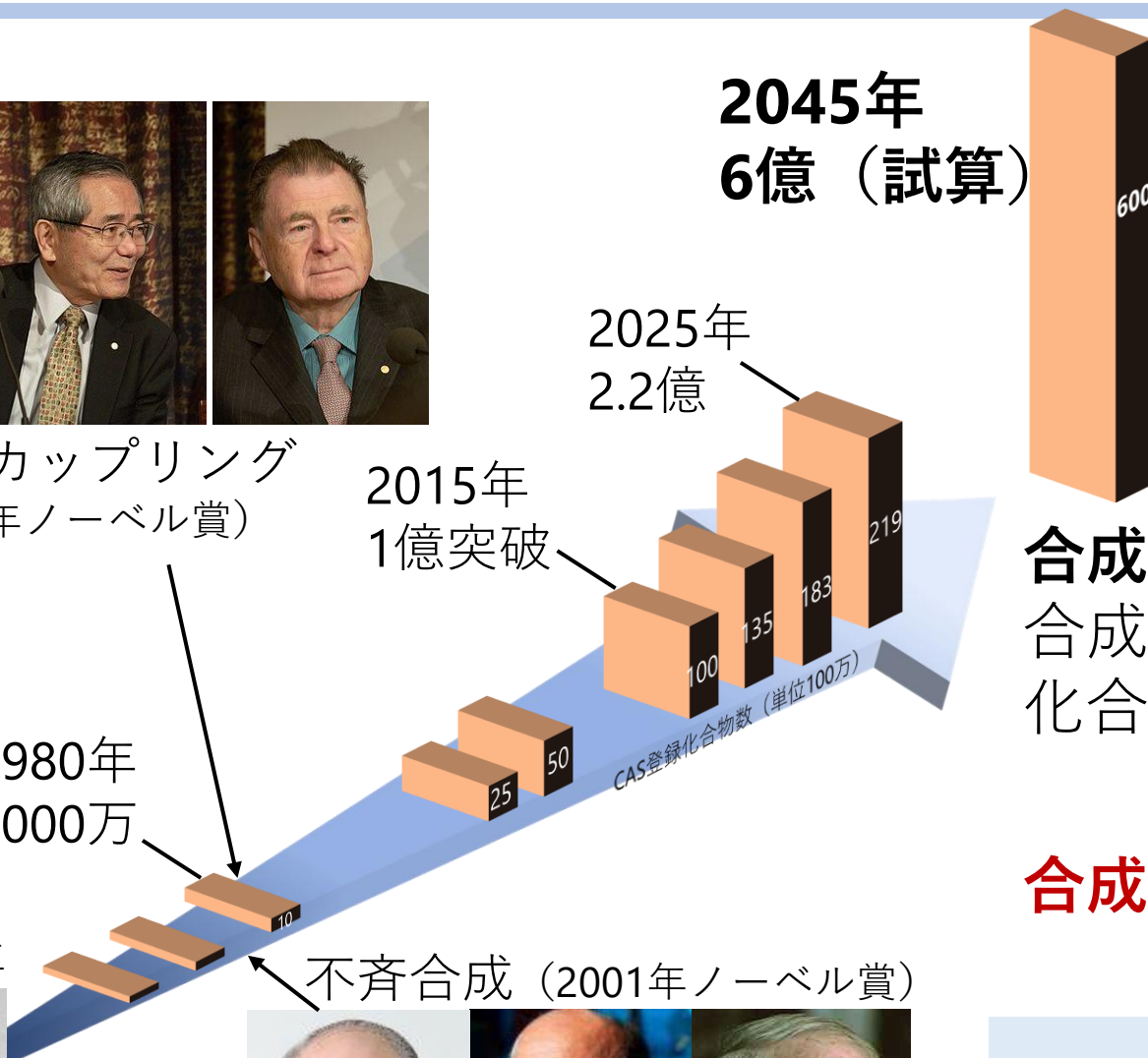
不斉合成 (2001年ノーベル賞)



2015年
1億突破

2025年
2.2億

2045年
6億 (試算)



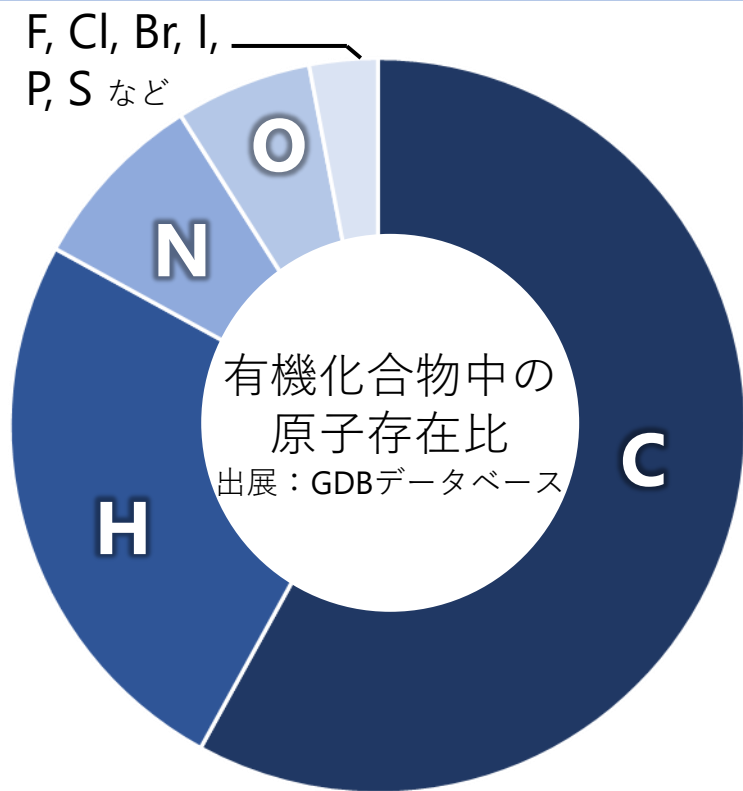
合成化学の発展により
合成不可能だった
化合物を**合成可能**に

合成化合物数は増加

2045年には**6億種**
合成されると試算

出典：CASプレスリリース2015年7月9日など

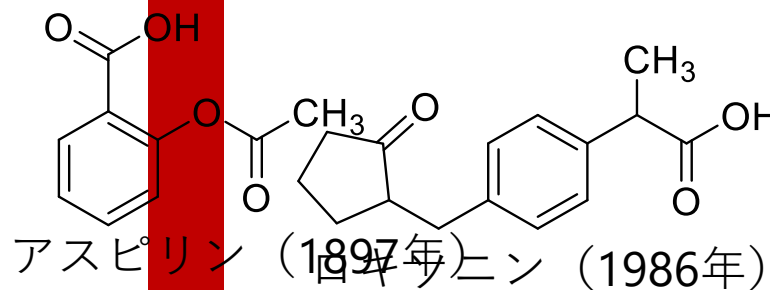
有機化合物の多様性



9億8000万種類

ほぼ10種類の原子のみで構成

2600万種類



構成原子数
(Hを除く)

1

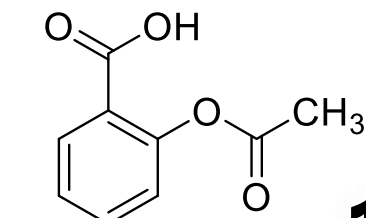
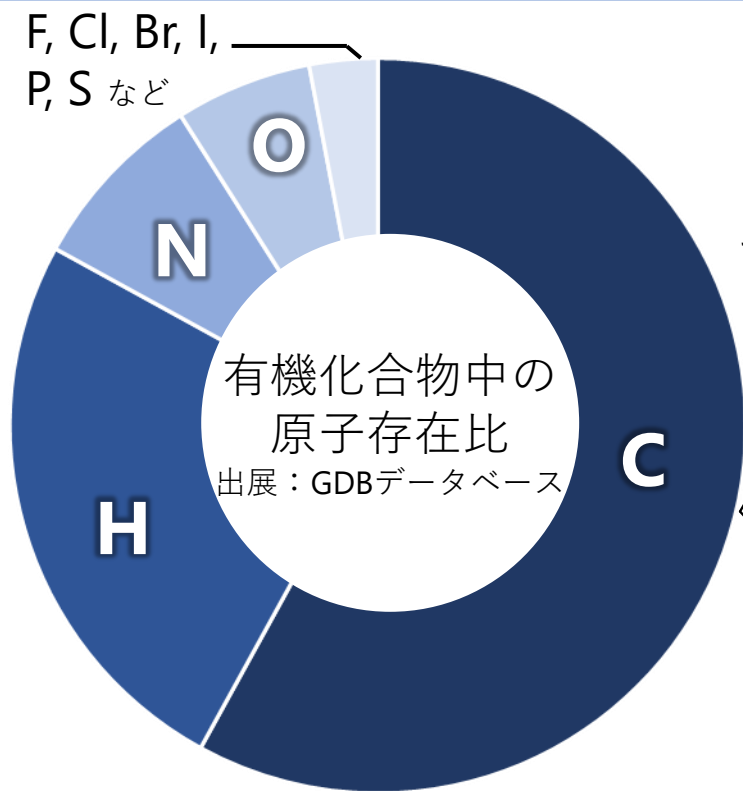
11

13

17

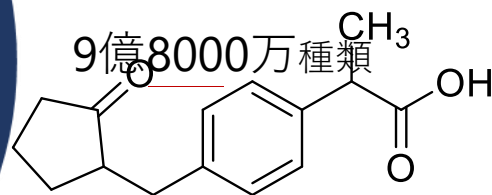
出典：Reymond, J.-L. "The Chemical Space Project" *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 722.

有機化合物の多様性



アスピリン (1897年)

1700億種類

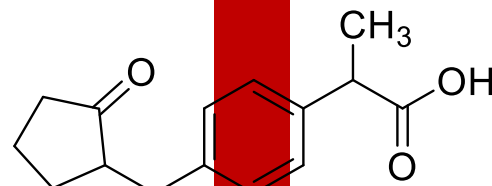


ロキソニン (1986年)

9億8000万種類

ほぼ10種類の原子のみで構成

2600万種類



ロキソニン (1986年)

構成原子数
(Hを除く)

1

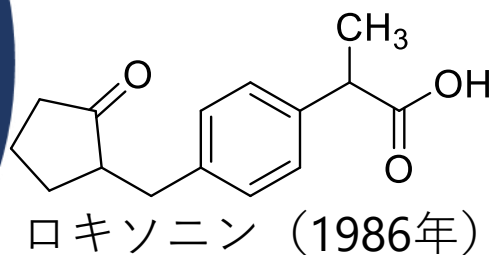
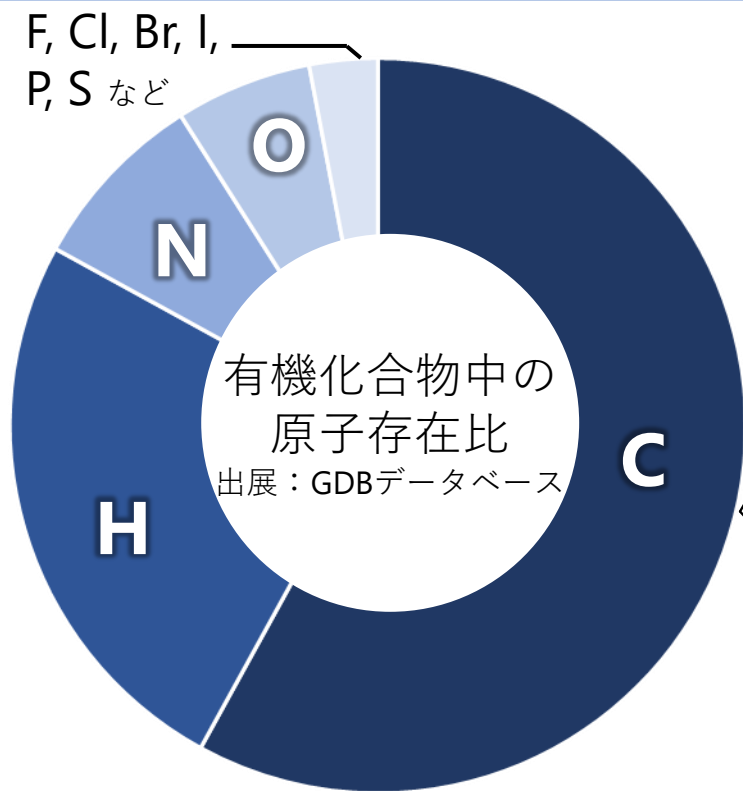
11

13

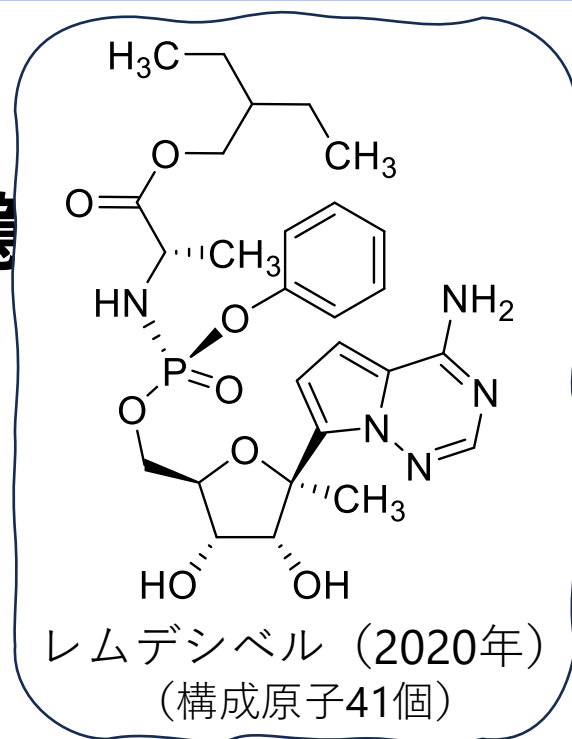
17

出典: Reymond, J.-L. "The Chemical Space Project" *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 722.

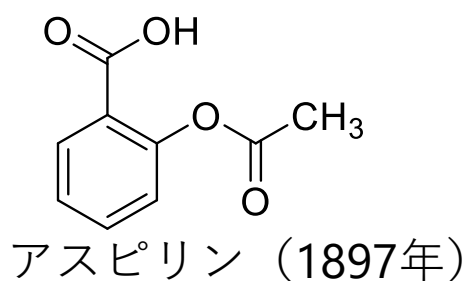
有機化合物の多様性



1700億



ほぼ10種類の原子のみで構成



~20原子: 10^{60} 種類

候補数に対し合成数が
圧倒的に足りない

*現在の伸び率では 10^{30} 年必要

構成原子数
(Hを除く)

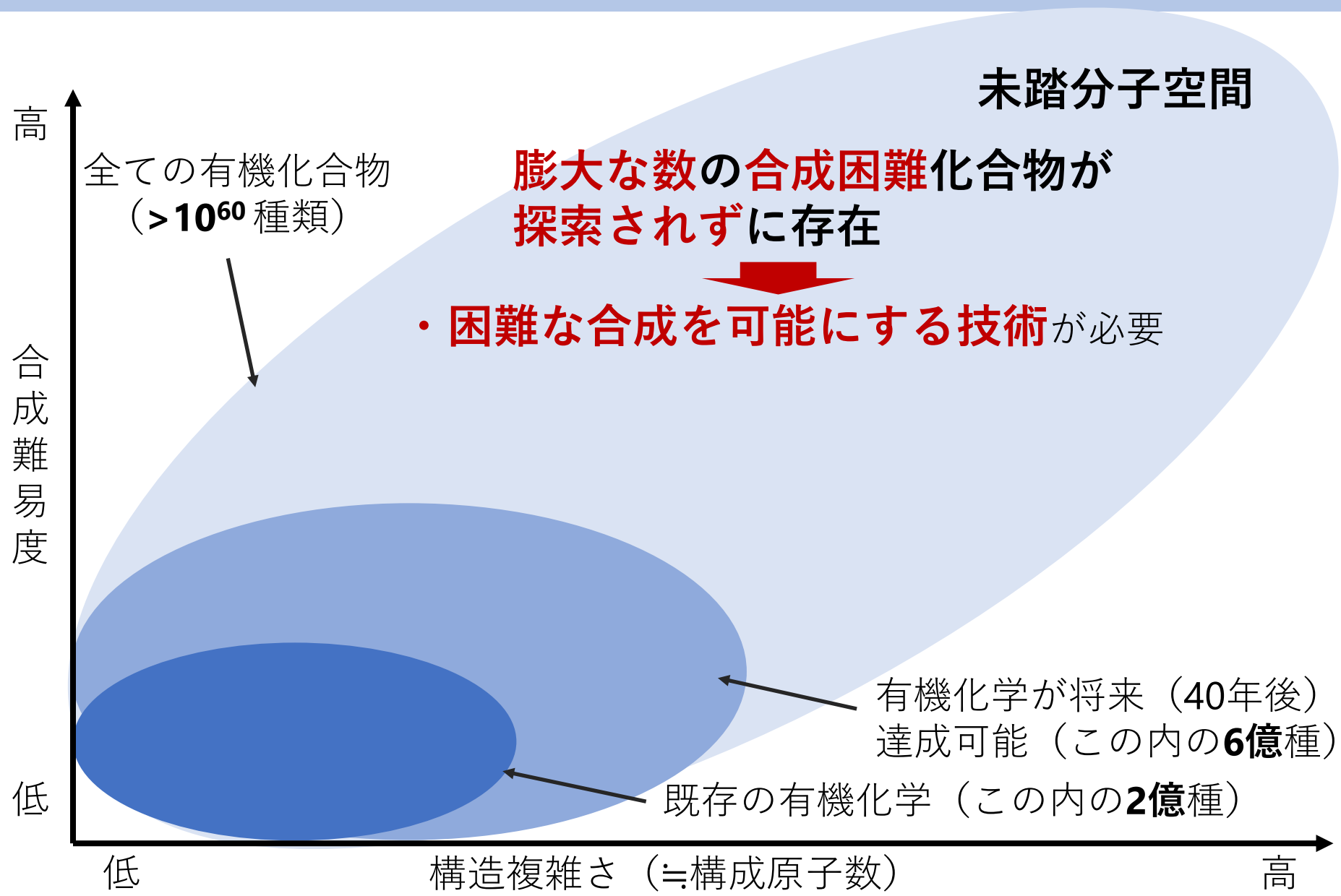
2600万種類

9億8000万種類

1 11 13 17

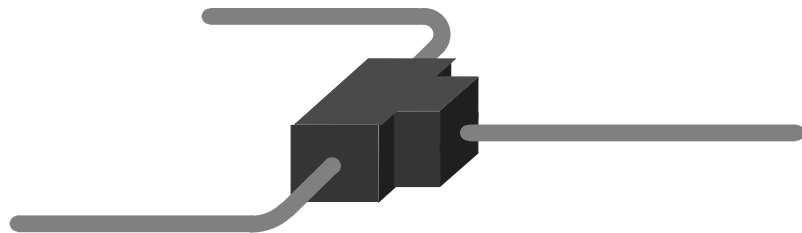
出典: Reymond, J.-L. "The Chemical Space Project" *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 722.

化合物探索の現状と打開



困難な高速自動合成を可能にする技術

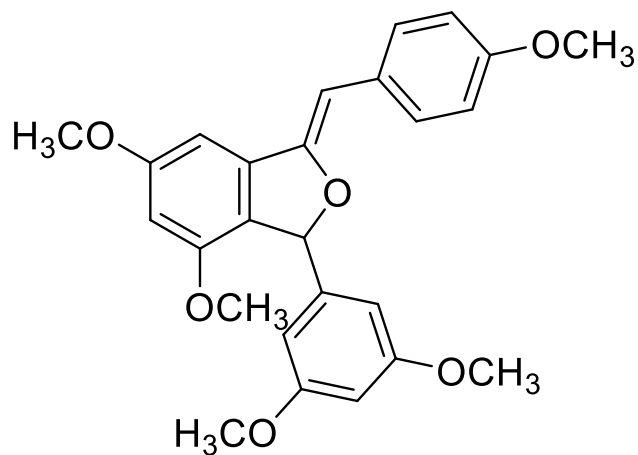
フローマイクロ合成



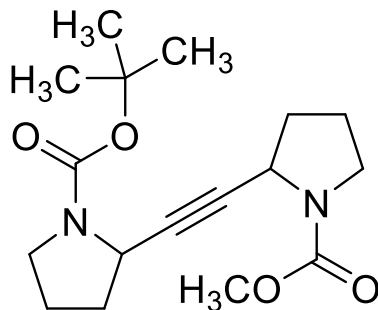
マイクロ空間の理想的な反応
ミリ秒の精密な時間制御
定常性による連続運転



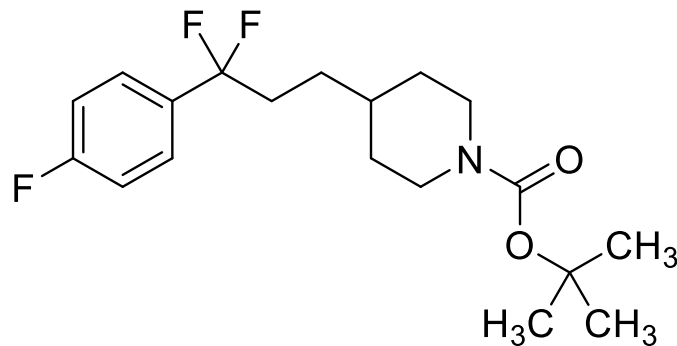
従来法では不可能な合成法が可能



Nat. Commun. **2011.**



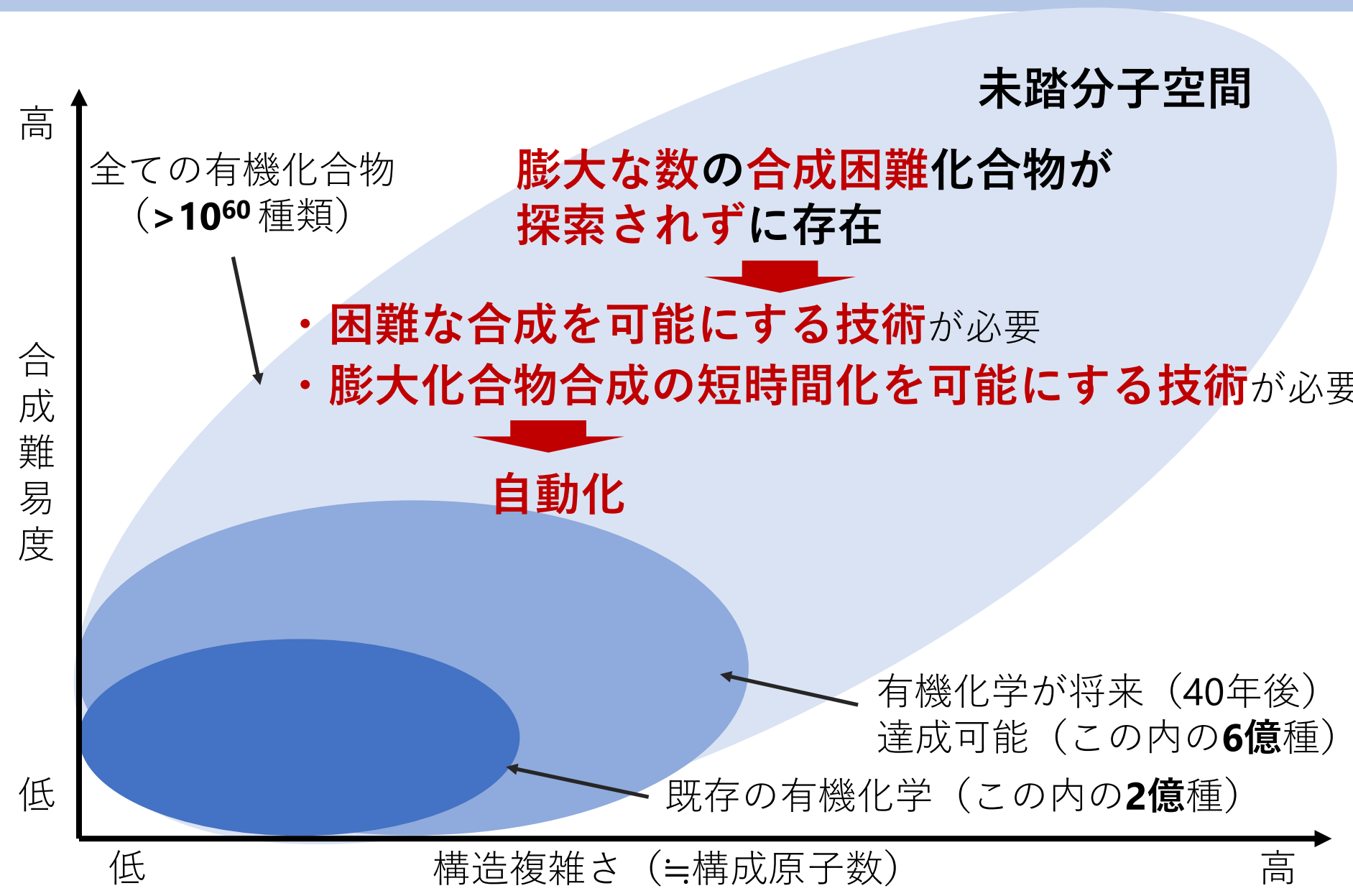
Nat. Commun. **2024.**



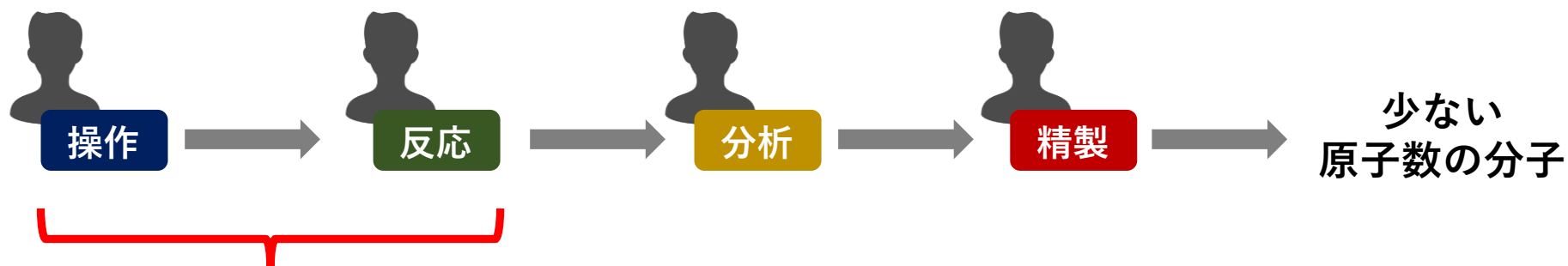
Nat. Commun. **2025.**

従来法では不可能な合成法により合成した複雑分子群

分子探索における自動合成技術の貢献



自動合成技術実現のための課題



① 人力での最適条件探索 (step-by-step)

膨大な探索時間を必要とする自動合成技術

バッチ型

RC1mx
(METTLER TOLEDO)

DDS-1410
(東京理化工器)

COSMiC
(NBS)

FlexyCUBE
(SYSTAG)

フロー型

Optim Flow
(DFC)

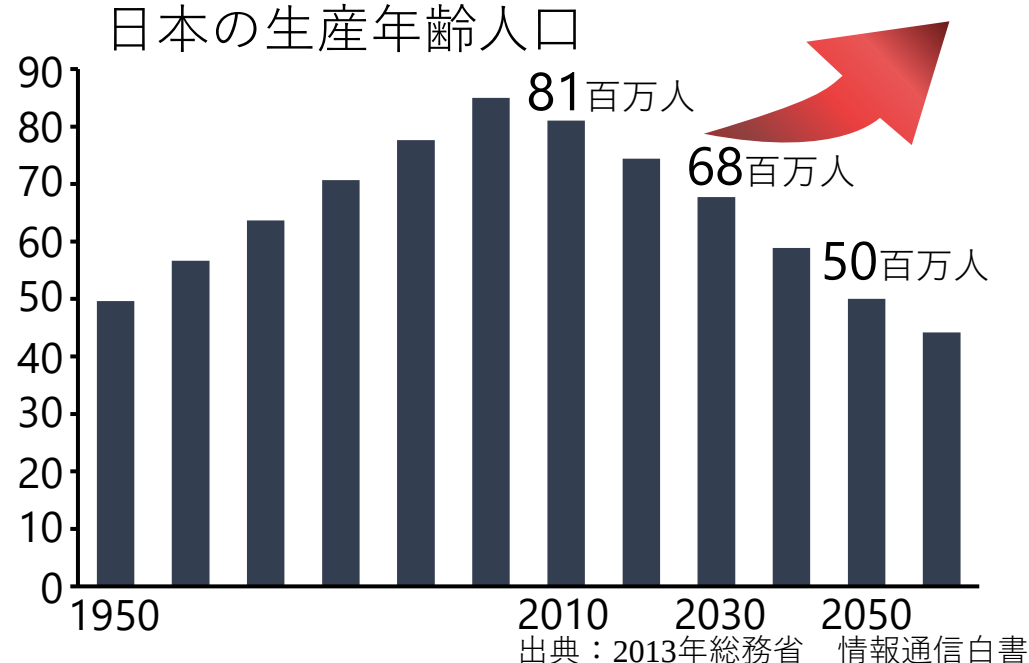
FlowLab
(英UNIQSIS)

自動化により試行数を増加

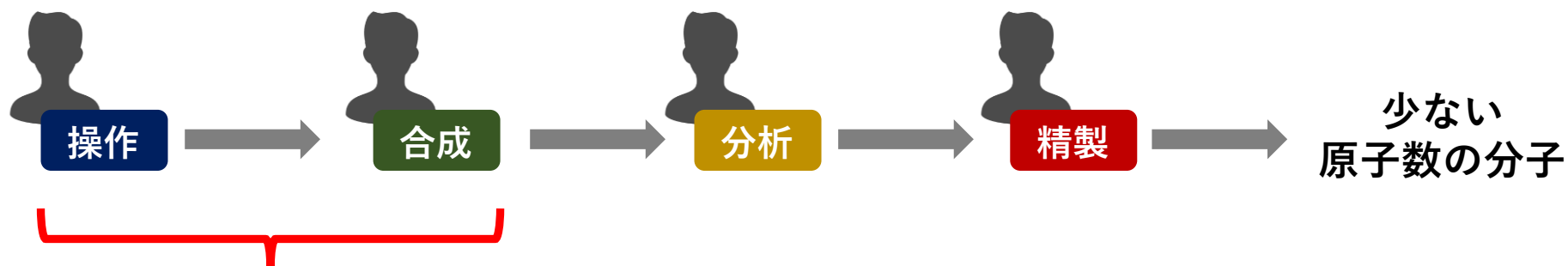


生産人口が減少しても
研究力の維持が可能

合成数増加が可能



自動合成技術実現のための課題



① 人力での最適条件探索 (step-by-step)

② 人力でのstep-by-stepな実施

合成後の分析技術

従来のバッチ合成プロセス



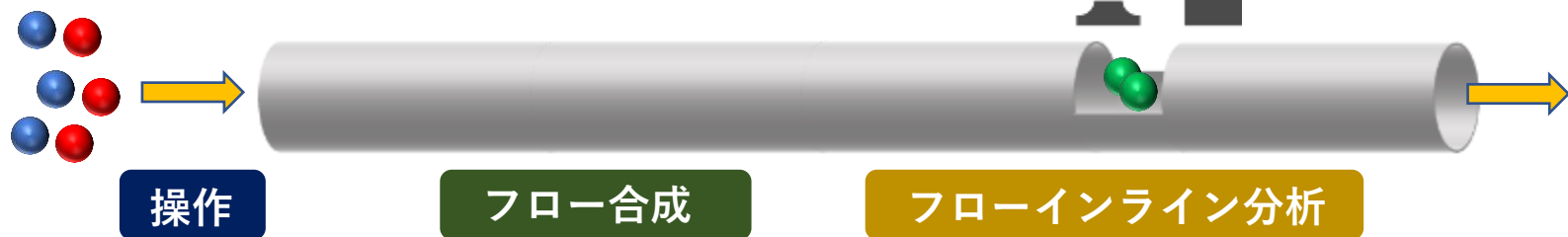
段階的な合成・分析

現在のフロー合成プロセス



段階的な合成・分析

分析のインライン化

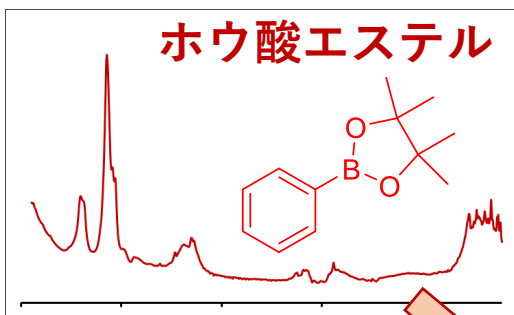


知りたいことを
リアルタイムに知る

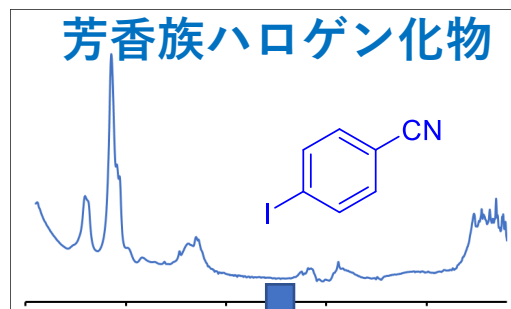
一気通貫型フロー合成・分析

機械学習の活用によってインライン分析の限界突破

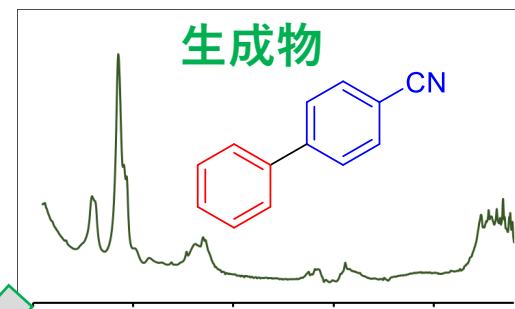
インラインIRによる収率予測モデルの確立



x 0.3

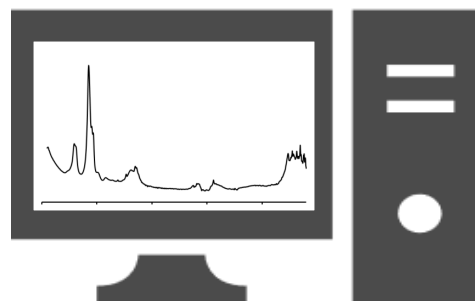


x 0.3



x 0.7

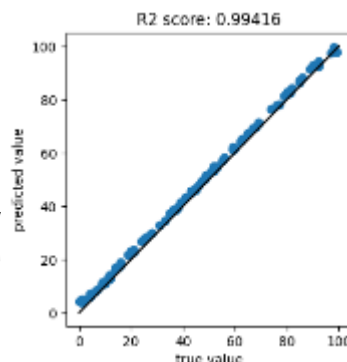
反応進行度70%の
スペクトルを構築



原料および生成物のスペクトル
を取得するだけで
膨大な数（10000通り）の
高速な反応系スペクトルを取得

ニューラルネットワーク

9900のスペクトルから
学習モデルを構築し
残りの100のスペクトルを予測

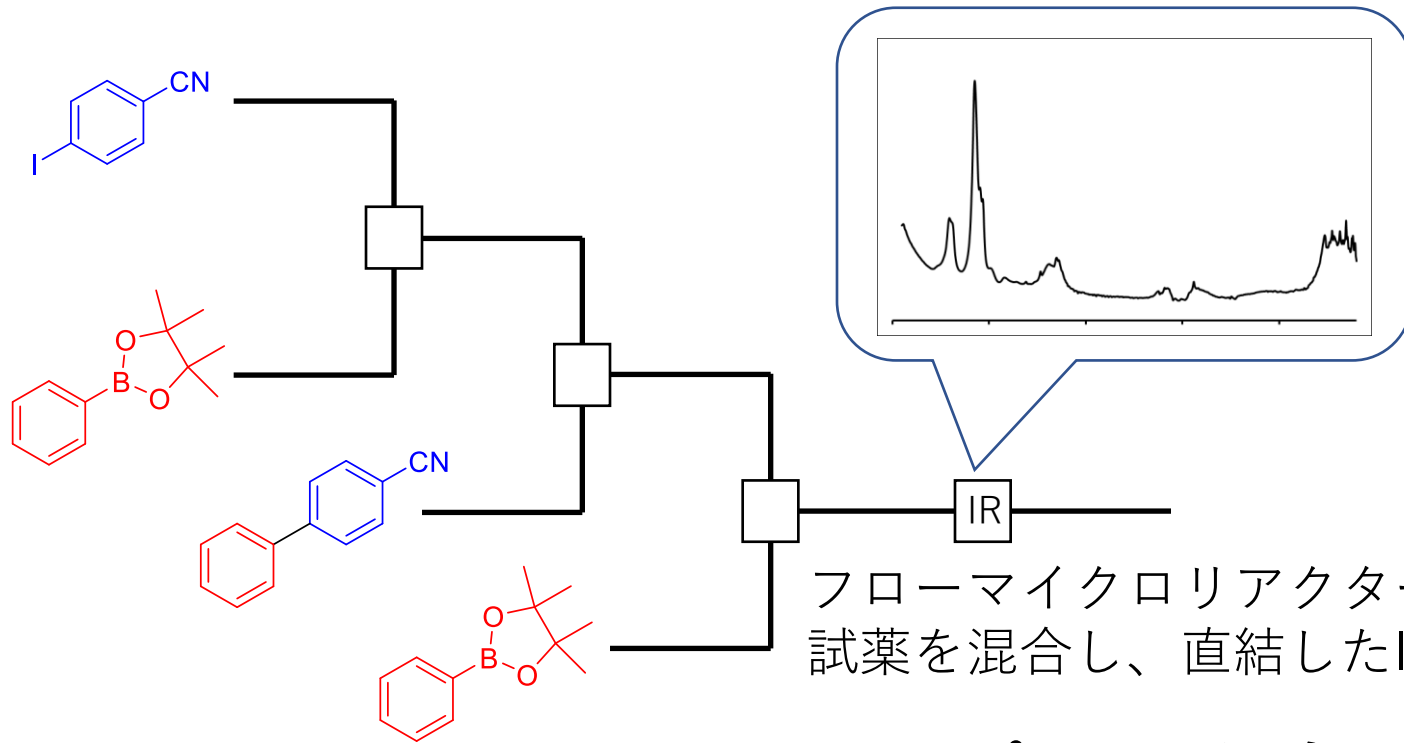


R²値0.99を達成

結合スペクトルによる
学習モデル構築が可能

結合スペクトルモデルによる混合スペクトルの予測

混合スペクトルの取得

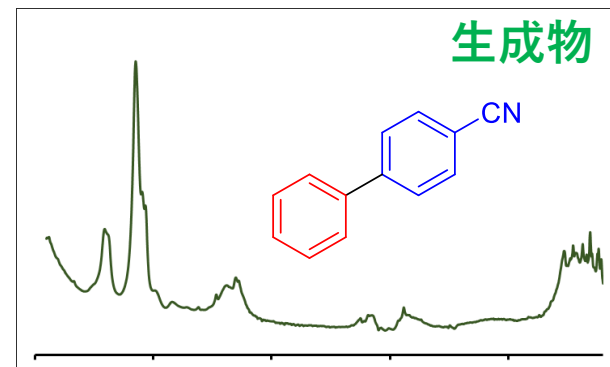
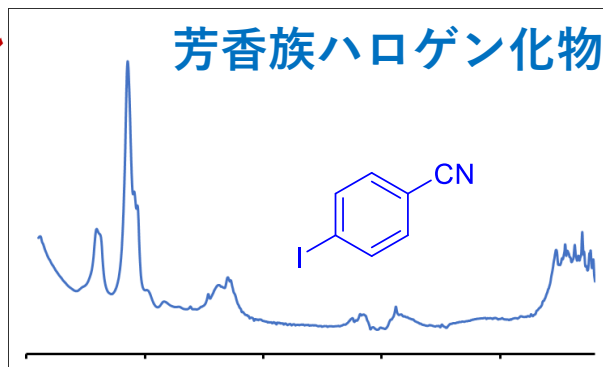
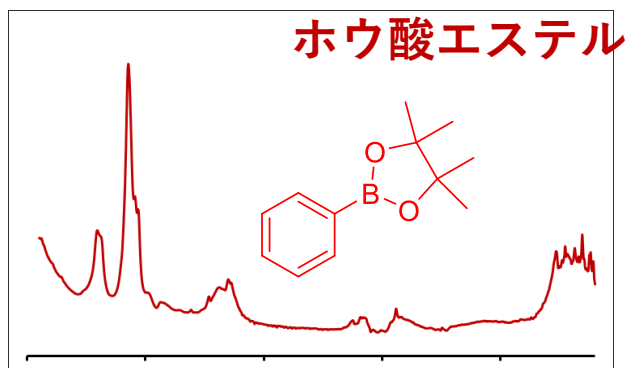


フローマイクロリアクターを用いて
試薬を混合し、直結したIR装置で測定した

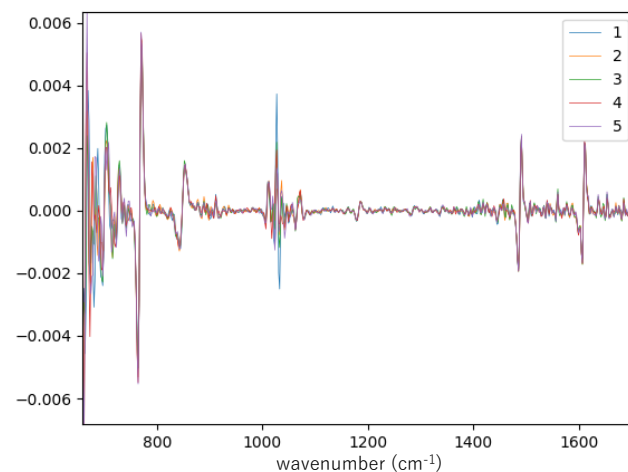
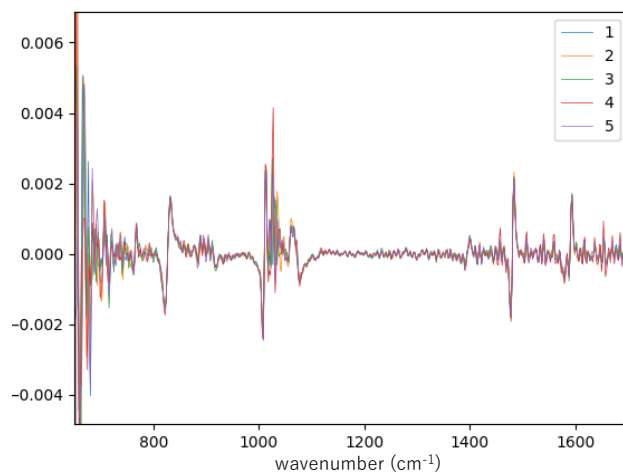
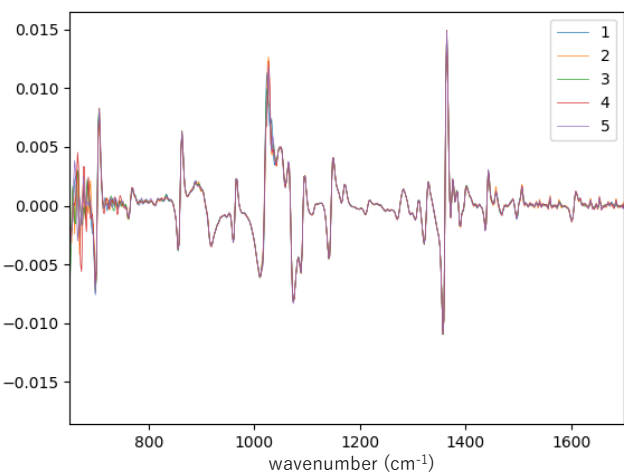
ハイスループットな混合スペクトル取得
(**実反応系に近いスペクトル**)

結合スペクトルによる**学習モデル**から
混合スペクトルの収率を予測できるか？

インラインIRの微分によるスペクトル分離

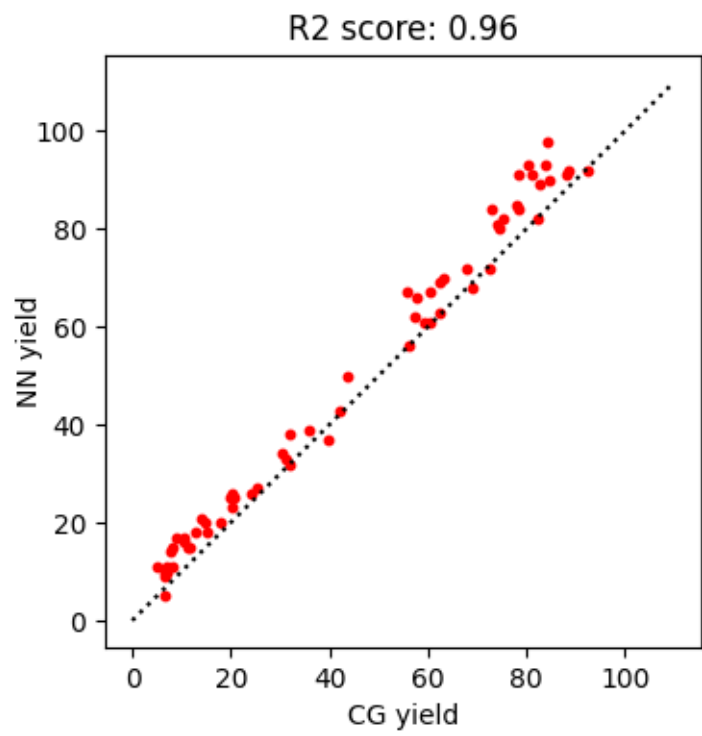
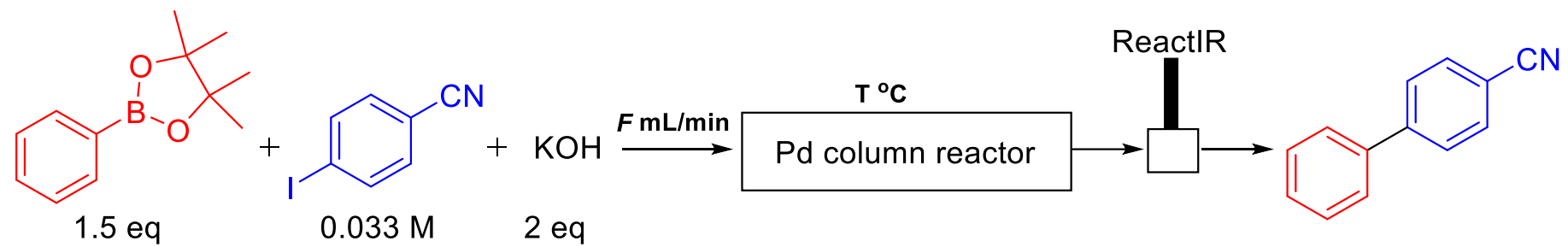


微分によるスペクトル分離



微分によるピーク分離⇒化合物ごとに形状が大きく異なるスペクトル

実反応系でのインラインIR収率予測

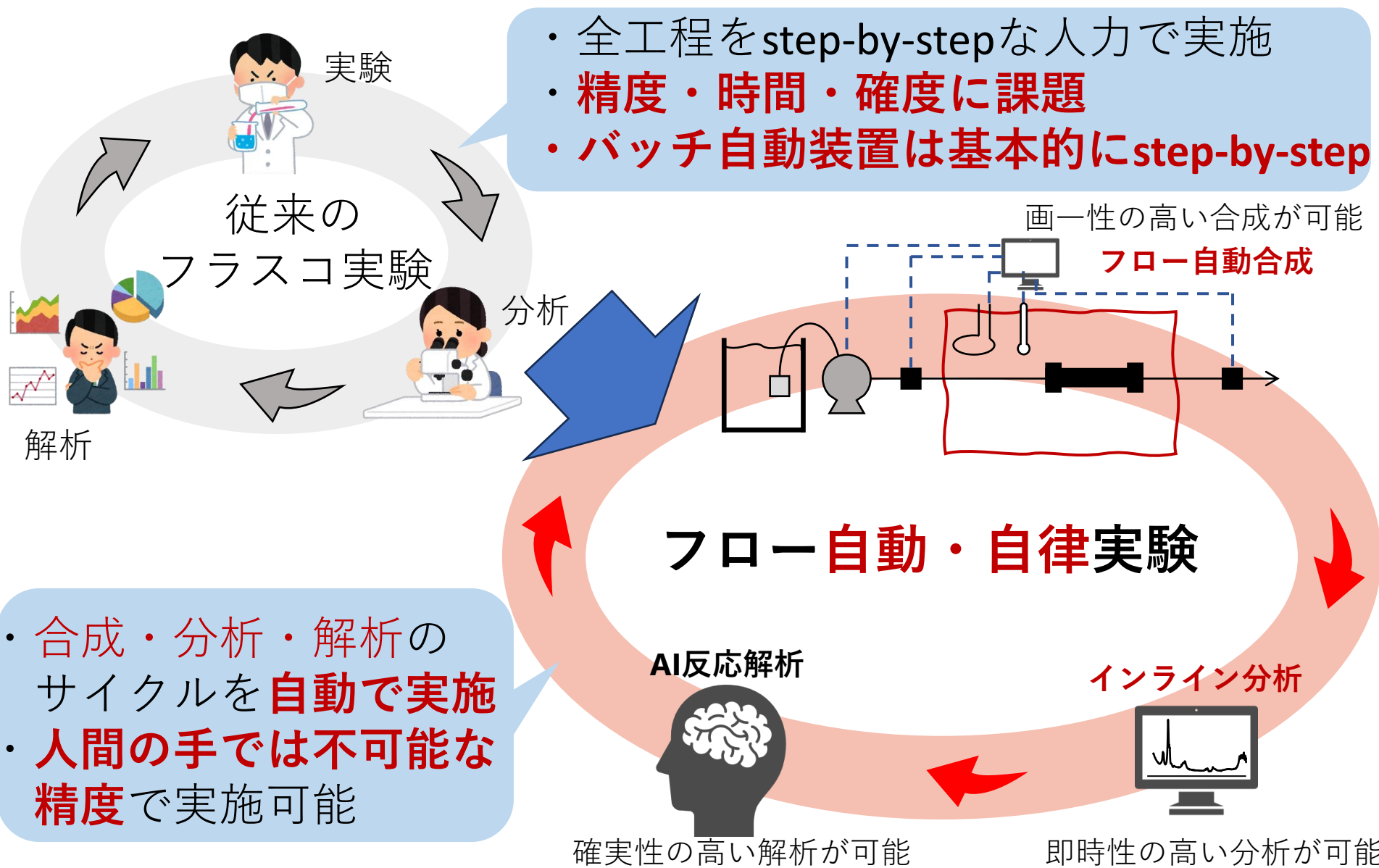


流速や温度を変化させ、
種々の条件において
反応を行った



実反応系においても
精度よく収率予測できた

自動・自律的最適条件探索



全自動高速反応最適化：システム概要



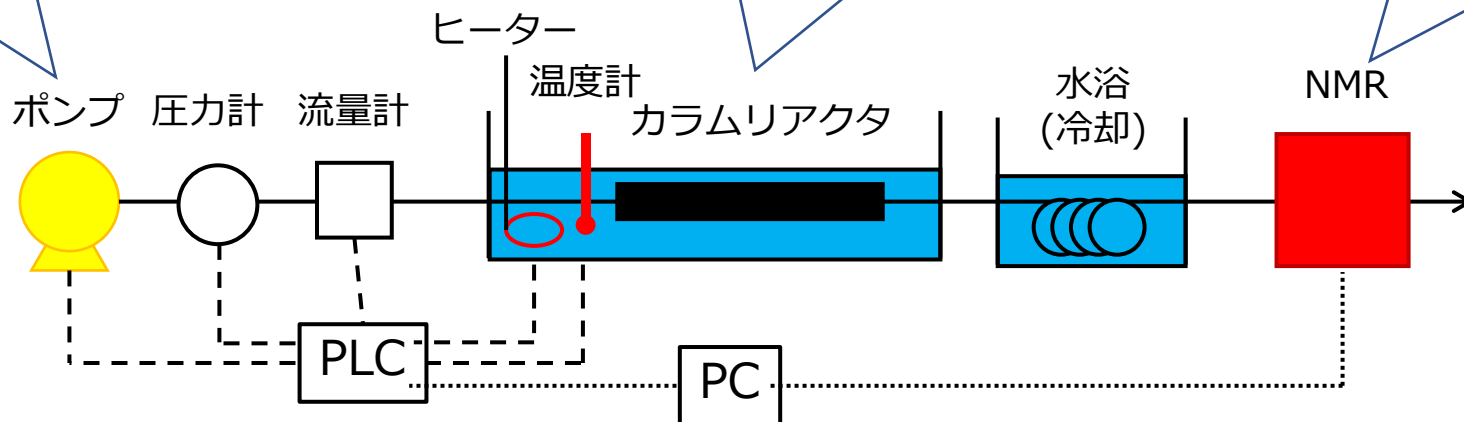
タクミナ社製
Smoothflow pump



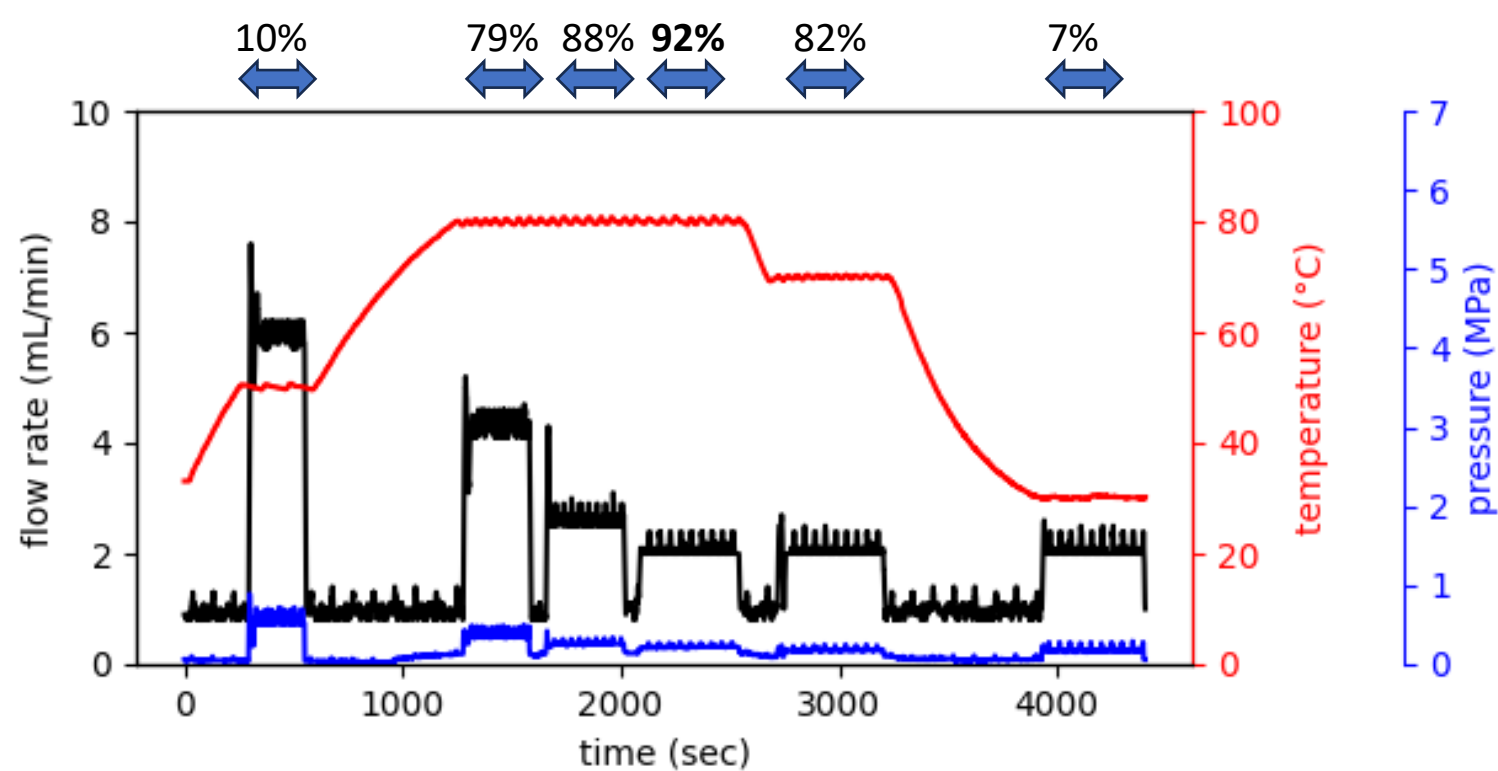
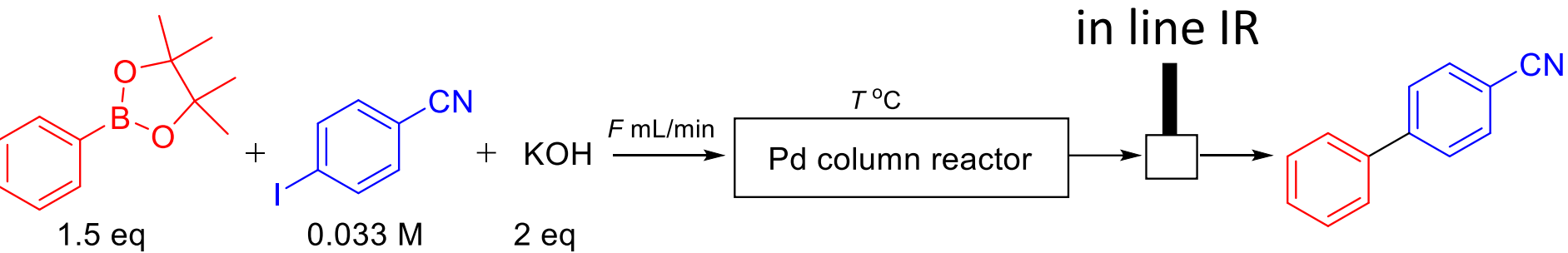
ヒーター
温度計
カラムリアクタ



Magritek社製
Spinsolve



高精度インラインIR分析：全自動高速反応最適化



6回の試行（1.2時間）で最適条件を決定

多様な合成実験を行うためのシステム技術

合成実験の特性

反応ごとに**使用する機器や手順が違う**

オールマイティな装置の実現は非常に困難

⇒各反応に応じた装置を用意する必要がある

現在の自動実験技術

高価かつ納期が長い

装置構成変更が困難



Steiner, S. et al.
(2019). *Science*,
363(6423), 144-152.



当グループの技術

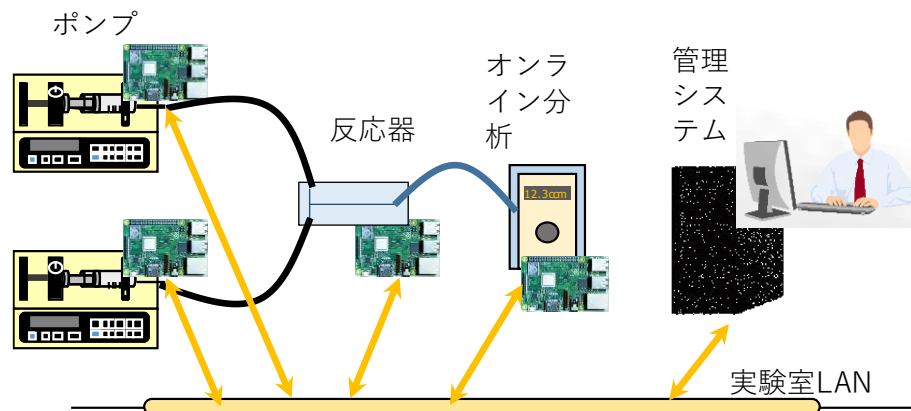
柔軟かつ低コストな自動実験技術

各種実験機器を**IoT化**

反応に合わせて使用する機器を

Off the shelfで組み合わせる

⇒迅速に実験装置を構築し、実験を開始できる



複雑な分子の合成技術

単純な分子の合成（少ない原子数の分子）



操作

フロー合成

フローインライン分析

複雑な構造の分子の合成（多い原子数の分子合成）



操作

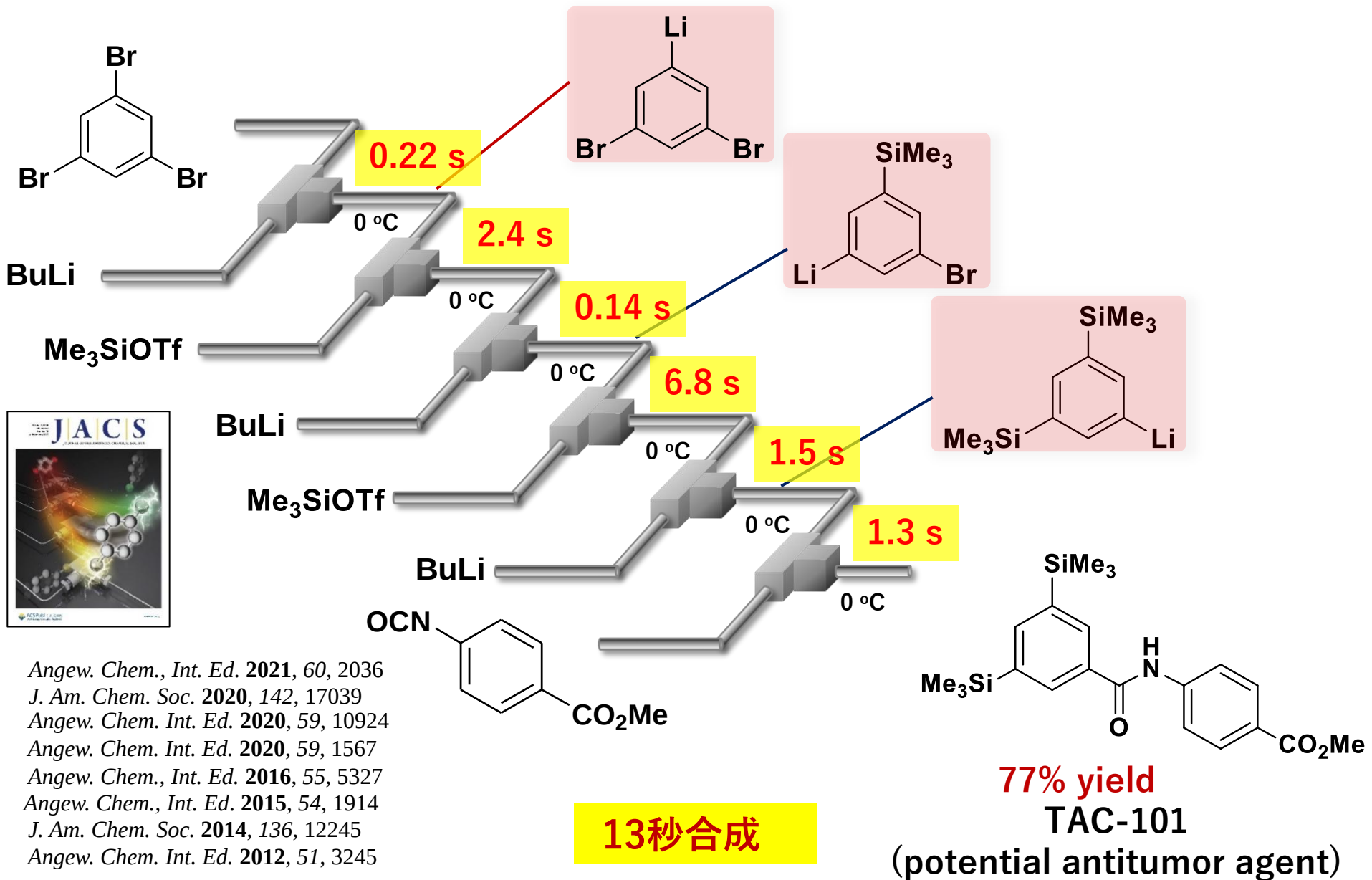
フロー合成

フロー合成

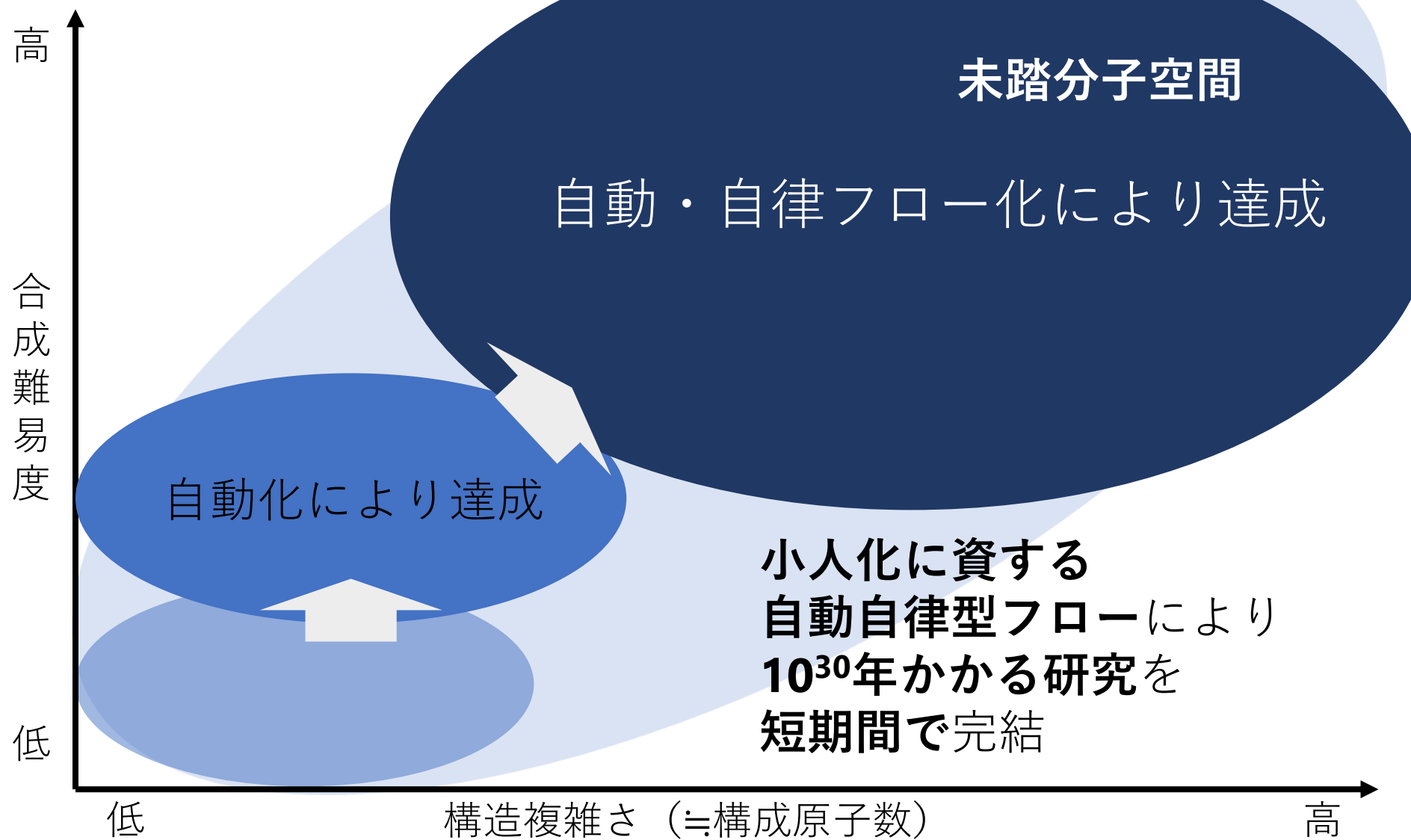
...

フローインライン分析

複雑な分子のフロー高速合成



分子探索における自動・自律合成技術の貢献



今後の取り組むべき方向性

- ✓ フラスコ化学の不可能を可能にする **フロー合成化学**
- ✓ **インライン分析**の高度化
(IR, NMR, NIR, Ramanなど)
 - 情報科学者、分析化学者との連携研究が必須
 - 装置・デバイスメーカーとの連携が必須
- ✓ **マルチモーダル化**によるインライン分析の限界突破
- ✓ (あらゆる反応、材料開発に耐えうる) **自動最適化技術**
 - 材料科学者との連携研究が必須
 - ソフトウェアメーカーとの連携が必須
- ✓ リモート化・無人化に資する **自動・自律最適化装置開発**
- ✓ リモート化・無人化に資する **自動・自律合成装置開発**
 - 装置開発メーカーとの連携が必須