OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Machine-leaning Assisted Optimization for Organo-catalytic Reactions in Flow System
Author(s)	Hettiarachchige Dona, Piyumi Wathsala
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85331
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

Form 3

Abstract of Thesis

Name （Hettiarachchige Dona Piyumi Wathsala）	
Title	Machine-learning Assisted Optimization for Organo-catalytic Reactions in Flow System（機械学習を活用するフロー型有機分子触媒反応の最適化）

Abstract of Thesis

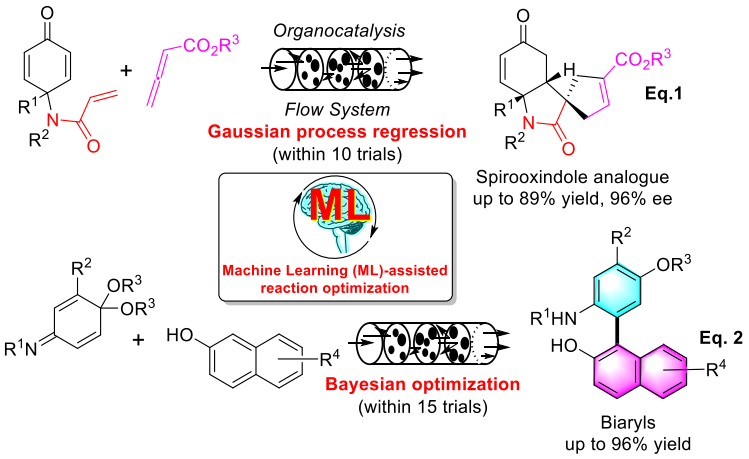
Optimization of reaction conditions is a crucial and unavoidable process in synthetic organic chemistry. In particular, developing a new synthetic reaction requires tedious screening and optimization of the relevant parameters, resulting in a wastage of a time, chemicals and energy. Thus a rapid, economical and effective protocol has been highly demanded. Herein, Machine Learning (ML) assisted optimization of multi-parameter screening for organoctalytic reactions[1] in flow system has established by utilizing Gaussian Process Regression (GPR) and Bayesian Optimization (BO)[2] with a minimum number of experimental studies.

Chapter 1. Exploration of flow reaction conditions using GPR for organocatalyzed domino reaction (Eq. 1)

The GPR was successfully applied to multi-parameter flow reaction screening for organocatalyzed Rauhut-Currier/[3+2] annulation sequence.[3] After a brief experimental screening, the GPR with the experimental data (up to 10 entries) could rapidly predict the appropriate conditions (flow rate, temperature and substrate amount), leading to the formation of functionalized chiral spirooxindole analogues in high yields with up to 98% ee as a single diastereomer

Chapter 2. Bayesian optimization-assisted multi-parameter screening for an organo-catalytic flow synthesis of highly functionalized biaryls (Eq. 2)

The BO and experimental assessment using positive and negative results were successfully combined to accomplish the simultaneous multi-parameter screening (including numerical and categorical parameters) for the preparation of highly functionalized biaryls. The BO with the experimental data (up to 15 entries) could rapidly predict the six optimal parameters (concentration, amount of reagent, flow rate, catalyst loading, temperature and type of flow reactor), resulting in biaryl with up to 96% yield.



References

1. Takizawa, S.; Sako, M.; Abozeid, M. A.; Kishi, K.; Wathsala, H. D. P.; Hirata, S.; Murai, K.; Fujioka, H.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5426.
2. Kondo, M.; Sugizaki, A.; Khalid, Md. I.; Wathsala, H. D. P.; Ishikawa, K.; Hara, S.; Takaai, T.; Washio, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Green Chem.*, **2021**, in press. DOI: 10.1039/D1GC01583D.
3. Kondo, M.; Wathsala, H. D. P.; Sako, M.; Hanatani, Y.; Ishikawa, K.; Hara, S.; Takaai, T.; Washio, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1259.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（ HETTIARACHCHIGE DONA PIYUMI WATHSALA ）	
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教授	笹井　宏明
	副 査　教授	深瀬　浩一
	副 査　教授	鈴木　孝禎
	副 査　准教授	鈴木　健之
	副 査　准教授	滝澤　忍

論文審査の結果の要旨

H. D. P. Wathsala 氏は、新規なフロー合成反応の開発に取り組み、機械学習を活用する反応条件探索に成功している。まず、ジエノン誘導体のエナンチオ選択的分子内 Rauhut-Currier 反応に引き続くアレン酸エステルとの[3+2]環化反応について検討し、フロー流速、反応温度、反応基質の当量の設定にガウス過程回帰を用いることで、この新規反応が、最高 92%収率、96% ee の光学純度で進行することを見いだしている。従来のバッチ型反応では低収率でしか目的物は得られておらず、フロー合成と機械学習の有用性を示す結果である。さらに、ブレンステッド酸触媒を用いるジエノン誘導体とアレノール類とのカップリングによるビアリール誘導体のフロー合成についても検討し、触媒量や反応温度のような通常の連続パラメーターに加えて、マイクロミキサーの種類のようなカテゴリカルパラメーターも含めて 6 種類の可変パラメーターの設定にベイズ最適化が有効であることを明らかとした。学習データとしてわずか 15 種類という少ない数の実験を行うだけでフロー合成の反応条件設定に成功した先駆的な成果である。これらの研究成果は、論文” Machine-Learning-Assisted Optimization for Organo- catalytic Reactions in Flow System”に纏められており、その一部は、既に英国王立化学会の Chem. Commun.誌など評価の高い学術誌に発表されている。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。