



黑盒优化算法在化学合成条件调优中的应用

陈柯辛^{1†}, 杨耀东^{1†}, 王博文^{1†}, 郝建业², 陈广勇^{3,4*}, 王平安¹

1. 香港中文大学计算机科学与工程系, 香港 999077

2. 天津大学智能与计算学部, 天津 300072

3. 之江实验室, 杭州 311121

4. 浙江大学CAD&CG国家重点实验室, 杭州 311121

†同等贡献

*通讯作者, E-mail: gychen@zhejianglab.com

收稿日期: 2022-05-12; 接受日期: 2022-09-06; 网络版发表日期: 2022-12-15

国家重点研发计划(编号: 2022YFE0200700)、国家自然科学基金(编号: 62006219)和香港创新及科技基金(编号: ITS/170/20, ITS-241-21)资助项目

摘要 随着自动化实验平台技术的发展, 自优化技术与条件调优已成为化学合成的一大趋势. 自优化技术通过评估、调整各种反应条件参数来优化反应目标函数, 如产率. 在自优化技术与算法中, 黑盒优化算法有着重要的地位, 被广泛地应用于合成化学中的反应条件调优. 本文概述了黑盒优化算法在反应条件调优中的应用方式, 系统地介绍了化学反应的多种状态表征方式、各类别黑盒优化算法的基本原理以及现有的公开数据集与服务.

关键词 黑盒优化, 化学合成, 反应条件, 贝叶斯优化

1 引言

在化学中, 化学合成是为了得到目标产物而进行的一系列化学反应^[1], 通常通过物理或者化学方法操纵一步或多步反应. 化学合成已经广泛应用于制药、精细化工和大宗化学工业中重要商业产品的研发. 化学合成的成功, 即生成的目标分子具有所需的经济价值和效益, 关键在于理解底层机理和控制反应变量从而有效地使用反应物和试剂. 合成化学以“理性、高效、高选择性、原子经济性、环境友好、低能耗、可持续地创造具有无限可能的分子结构和具有丰富功能的新物质”为总体目标, 在认识和改造自然、推动经济发展和社会效益方面十分重要^[2].

近年来, 化学合成实验室发生了重大变化. 化学合成的经典实验工具, 如圆底烧瓶、加热罩、搅拌装置, 正迅速被精确的数字合成技术所取代, 如自动化的实验室反应器, 这使得反应控制的可重复性大大提高^[3]. 与此同时, 进行化学反应的方式也在发生变化. 传统的间歇式的化学反应正在被连续的流动反应所取代, 这些流动反应具备更高的产量、更好的质量和更高的反应安全性. 为了支持这些化学合成的新方法, 化学合成实验室的分析设备也发生了变化. 离线、手动、湿化学和色谱方法正在迅速让位于在线实时分析. 这种从单点的离线测量转向数据丰富的实时分析, 成为现代化学合成的主要趋势之一^[4,5].

化学反应平台正在向着自动化、集成化和小型化

引用格式: Chen K, Yang Y, Wang B, Hao J, Chen G, Heng PA. Black-box optimization algorithms for chemical synthesis and reaction condition optimization. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 26–38, doi: [10.1360/SSC-2022-0118](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0118)

的方向发展, 其中微流控芯片技术^[6]作为平台发展的主流方向之一, 近年来取得了显著的进步. 微流控芯片技术(microfluidics)又被称作“芯片实验室”(lab-on-a-chip), 是把整个反应和分析过程集成到一块微米芯片上, 自动完成复杂的实验全过程. 微流控包括样品制备、反应、分离、检测等操作步骤, 能够对样品进行快速、准确和高通量的分析. 目前已经发展成为崭新的学科交叉研究领域, 由于体积小、可集成度高、成本低且可大批量生产, 微流控技术在合成化学平台上展现出巨大潜力^[7], 能够在化学合成中提高产率、减少反应时间、降低危险性以及增强产物的选择性^[8].

随着微流控这类自动化实验平台技术的发展, 自优化技术已经被广泛应用到化学合成的条件优化中^[4,9~11]. 自优化技术通过评估各种反应参数, 如底物、催化剂、试剂、添加剂、溶剂、浓度、温度和反应器类型等, 来优化反应的目标函数, 如产率^[12]. 作为一类自优化算法, 黑盒优化算法被广泛地实践于合成化学中的反应调优. 黑盒优化是指优化目标的具体表达式及其梯度信息均未知的优化问题, 无法利用优化目标的本身特性求得其全局最优解. 在黑盒优化时, 通过不断地将数据输入到黑盒函数中然后通过得到的输出值来猜测黑盒函数的结构信息从而进行优化^[13]. 在化学反应调优中, 往往将反应条件和目标函数的对应关系建模为黑盒的响应面模型, 通过不断地实验迭代获得响应面的地形信息进行搜索得到最优值^[12]. 本文对合成化学中反应调优中的状态表征方法、黑盒优化方法以及公开数据集和现有服务进行系统的梳理, 帮助化学实验室中的终端用户(如化学家)了解黑盒优化的基本知识, 使得化学家能够对给定的合成任务选择最适合的算法.

2 反应调优中的状态表征方法

使用黑盒优化方法对化学反应进行调优前, 需要对当前反应的状态进行准确表征. 当考察某反应时, 最基础的表示方式为化学式方法. 将反应物写在反应箭头左侧, 将产物写于反应箭头右侧, 而反应条件则写于反应箭头的上下方, 包括反应试剂、催化剂、溶剂、反应温度等一系列信息. 尽管这样的方式易于交流和书写, 它们并不易于计算机理解和处理. 为此, 需

要把一个反应转化为易于计算处理的数据形式, 并保证简明性、精准性、可解释性. 这需要对参与反应的反应原子、化学分子、反应过程等层面进行准确表征, 从而确保黑盒优化的特征空间、解空间与物理世界的一致性.

化学反应的过程表征的基础是分子表征, 二者在形式上密切相关. 且常用的分子表征形式往往可以通过类比或扩展的方式对化学反应过程进行表征. 在进行反应调优黑盒优化研究时, 不同的任务下适于采用的反应表征不尽相同. 因而需要参照数据量级、反应物性质、反应类型等因素, 结合不同反应表征方法的特点选择合适的表征方案. 如图1所示, 反应表征依照来源区分, 可分为手工构造法和机器学习法. 手工构造的反应表征中, 根据表现形式又可以分为字符串法、图表法和特征指纹法. 机器学习法则可分为表征学习法和端到端的直接预测法. 图2展示了反应调优及反应表征的一个例子.

2.1 手工构造的反应表征

2.1.1 字符串法反应表征

分子的字符串表征相比其他方法具有更高的紧凑型、可读性, 通常由字母、数字和符号组成. 字符串表征具体又可以分为注册系统法(registry systems)和化学结构法(structure based)^[14].

注册系统法依托于庞大的分子数据库, 如ChEMBL^[15]、PubChem^[16]等. 这些数据库对不同的分子分配唯一的编码, 作为该分子的表征. 这种唯一编码本质上是一种索引, 与分子的实际结构通常无相关性.

化学结构法则相对更加紧密地联系了字符串表征与分子本身的化学性质. Wiswesser Line Notation (WLN)^[17]法便是早期一种能够表征复杂分子结构的字符串表征形式, 但之后逐渐被Simplified molecular-input line-entry system (SMILES)^[18]取代. SMILES表征有机分子非常有效, 它将每个原子用对应的原子符号来表示, 而化学键、分子空间构型则用其他符号表示. 如用“=”可表示双键, “@”表示某一原子的R/S手性. SMILES方法可以在一定程度上有效复原有机分子的化学结构, 包括对立体异构体有一定区分. 然而, SMILES是基于分子图遍历的方式生成字符串. 对于同一分子结构, 所映射出的SMILES表征不具有唯一

2.1.2 图表法反应表征

在使用程序处理分子数据时, Chemical Table (CT) 表征法是更为普遍的完善储存分子信息的方式. CT里面包含着每个原子的三维坐标, 以及不同原子之间的成键关系, 从而更加直接地复原出对应化学物质的2D/3D结构. 这样的三维坐标通常可以利用基于第一性原理的方法计算得出, 因而保证了准确性. 这一类表征中最常用的是MDL分子文件. 然而MDL分子文件支持的化学键类型有限, 对于复杂化合物的表征能力弱. 且由于使用了原子绝对坐标, 对于某一分子的旋转、平移或键的局部扭转, CT表征法在变换前后不具有一致性.

在邻接表表征法(CT表征法)的基础上, 还可以利用图结构对分子进行表征. 这一类方法称为分子图. 分子图结构将每个原子作为分子图的节点(nodes), 将化学键作为分子图的边(edges)建立无向图(undirected graph). 而进一步的, 可以将原子的性质、键的性质分别赋给该分子图的节点和边, 从而更加完善地保留分子信息. 除了直接将每个原子作为节点外, 另有研究者^[22]将官能团当作一个整体, 称为超原子(superatom), 从而保留官能团的整体化学性质.

然而, 分子的图表征方法同样存在着局限性. 凡是无法用共价键理论解释的结构, 如具有离子键、金属键的化合物, 都难以利用分子图结构进行表征. 因为这些键并非两原子的二元关系^[23]. 对于这一类分子, 初步的解决方法是依靠超图(hypergraph)^[24]来建模分子, 因为超图的超边(hyperedge)可以同时连接多个节点(原子).

作为分子图表征的延伸, 一些研究者通过一张包含着邻接信息的矩阵将整个化学反应过程编码在同一个图结构内, 如condensed graph of reaction (CGR)^[25]表示法. 它将反应物和生成物相互叠加在同一个图结构上. 图的节点依然是原子, 边则包含了反应过程中化学键的生成、断开以及键本身的化学性质.

和分子图的邻接矩阵类似的, bond electron matrices (BE-matrix)法同样用矩阵来表示反应过程. 对于某一反应过程, 该方法首先分别构建反应物和生成物矩阵. 反应物矩阵为方阵, 行数即原子数, 对角线上元素表示对应原子的价电子数, 而非对角线上元素则表示键级. 生成物矩阵与反应物矩阵构建方式相同.

发生化学反应时, 化学反应过程被表达为“R-matrix”, 它是生成物和反应物对应的“BE-matrix”之差. 正值代表键的生成或电子增加, 负值则代表键的断裂或电子减少^[26].

2.1.3 特征指纹法反应表征

相对于以上两种路线, 基于分子特征的表征则可以与下游反应调优目标保持更加紧密的联系, 通常是一向量形式. 最直观的特征表征法可以通过专家经验, 考察与当前反应任务最相关的分子性质和描述符, 如分子手性、质量、溶解性、熔点等, 并直接列为一向量, 作为对应分子的表征. 得益于专家经验, 这样的表征方式有机会在下游任务中达到较好的效果. 然而分子特征的整体量级过于庞大, 计算时必须要求减少特征冗余, 因此分子特征的优化选取极为困难. 尽管如此, 依然有大量的研究者在不断探索更有效的分子特征描述符.

区别于直接通过专家经验设计分子特征, 更普适的方法则从分子图结构出发获得分子性质. 需要预定义子图结构的方法如MACCS表征是一个二进制向量^[27]. 它的每个位元对应了预先设定的一系列特定化学结构, 0代表该结构不存在, 而1则代表存在. 该方法常被用于搜索相似分子中. 在此基础上更进一步广泛使用的方法则是分子指纹法, 一般通过对分子中所有子结构枚举并散列获得, 而不需要预定义一些特定子图结构. 具有代表性的分子指纹技术如ECFP(extended-connectivity circular fingerprints)^[28], 就是首先建立分子图, 利用预设的算法遍历分子中的所有非氢原子. 对于每个非氢原子, 寻找某一半径内的邻居原子, 将各原子的特征聚合并散列表达. 重复以上步骤, 逐步外扩, 从而获取分子指纹. 分子指纹生成算法往往计算量小, 但是又具有很强的表征能力. 且其向量形式也适于计算机处理, 因而广泛使用于机器学习模型中.

基于分子指纹, 也可以用向量的形式表征反应过程, 如直接将反应物和生成物的分子指纹进行求差计算. 这种做法被称为反应指纹(reaction fingerprints)法. 不同的分子指纹相互组合, 可以生成不同的反应指纹. Cai等^[29]利用基于四种不同的分子指纹生成的三种不同反应指纹, 对反应过程进行表征. 该表征在后续基于传统机器学习算法的对氧化还原酶、水解酶催化的反应类型预测问题中达到了明显的提升效果.

2.2 机器学习的反应表征

近年来, 研究者逐渐验证了机器学习方法在分子表征方面的有效性, 图神经网络的兴起更是为分子表征带来了一轮革命性的研究成果.

基于机器学习的反应表征工作包括直接生成特征指纹的方法, 易于下游任务利用. Duvenaud等^[30]发现传统分子指纹的生成过程与图卷积神经网络的信息传递过程相互接近. 基于分子图结构, 参考ECFP的生成过程, 将所有运算过程转化为可求导的形式, 并进行图神经网络的卷积. 该方法获得的分子表征Neural fingerprints可以预测分子的溶解性、成药性等. 由于运算过程可导, 可以针对下游任务优化指纹的生成过程, 因此表现稳定优于传统的ECFP. 同时该方法并具有高效性. 随着图神经网络的理论不断完善, 分子性质预测模型的效果也在不断提升. 研究者可以直接利用图神经网络结合表征学习, 在大规模数据集上进行预训练, 从而初步获得反应表征. Uni-Mol^[31]利用RDKit对1900万个小分子各生成10个3D构象及1个2D构象, 并结合Transfomer模型和EGNN模型对这些分子进行表征学习, 同时维持模型的SE(3)等变性. 该预训练的分子表征学习模型在溶解性、毒性等15个下游任务中, 14项达到了最领先水平.

更一般的, 机器学习方法隐藏层中对于原子、分子层面的编码也可以看作是一种分子的表征, 因此端到端的机器学习训练本身也是学习表征的过程. Gilmer等^[32]提出Message Passing Neural Networks (MPNN), 发现基于分子图的机器学习方法在分子的量子化学性质预测中具有可观表现. 区别于基于分子图的模型, Klicpera等^[33]则强调通过特征工程生成的分子表征不具可靠性. 相对的, 他们用分子中每个原子的原子序数及原子坐标唯一确定该分子, 并提出DimeNet. 该方法从薛定谔方程出发设计神经网络架构, 确保网络的解空间符合薛定谔方程的解空间, 同时实现了引入键角数据的信息传递机制. 基于DimeNet进一步的扩展出GemNet^[34]等模型, 在信息传递的过程中进一步引入了键扭转角的四元关系信息, 保证了机器学习所获得的分子表征对旋转、平移具有不变性, 而对镜像翻转敏感, 从而在原理上可以区分手性分子. 这一系列方法在QM9量子化学性质预测数据集上测试精度甚至可以超过密度泛函理论(DFT)计算本身. 然

而GemNet的网络架构也因此复杂和庞大.

目前同样有基于图神经网络架构对化学反应的表征学习进行探索的工作, 试图获得高泛化能力的反应表征模型. Heid等^[35]将图神经网络模型应用在CGR图结构上, 对反应进行表征. 该方法能很好地预测反应活化能、反应类别、反应焓变等性质. 然而该方法需针对每一项化学反应过程进行单独表征, 难以表征自然界中数量庞大的反应. Stocker等^[36]提出一种新的对化学反应进行机器学习表征的方式, 相对于在化合物空间表征反应, 该方法将分子拆解为激发态下的开壳或闭壳小分子, 对这些小分子建立反应图结构, 而某一个反应则是该反应图的子图. 该方法大幅节省了对大量反应进行储存和表征所需的空间. 同时通过提取子图, 该方法提供了一种无需实验即可对化学反应动力学进行分析的方式.

3 反应调优中的黑盒优化方法

黑盒优化方法应用在化学反应条件优化中已经有较长的历史, 如2010年Nelder-Mead法(NMSIM)被成功应用于赫克反应的条件优化(图3)^[37]. 经过多年的发展, 反应调优的黑盒优化方法可被大致分为三类^[12]: 一类是NMSIM以及其后续的改进, 一类是基于梯度的方法, 以及基于贝叶斯优化的较为复杂的算法和改进. 下面我们对这三类方法进行系统的梳理, 并先在表1给出各个算法的对比.

3.1 Nelder-Mead法及其改进

3.1.1 Nelder-Mead法

Nelder-Mead法(NMSIM), 或称下山单纯形法, 最早由Nelder和Mead^[38]于1965年提出, 是一种基于启发式规则的优化算法, 可做非线性函数极值以及曲线拟合程序. Nelder-Mead法使用多边形来逐步逼近最佳点. 具体而言, 通过使用由 $n+1$ 个顶点组成的凸多边形来实现(其中 n 是变量的数量)最小化函数 $f(x), x \in R^n$. 多边形(或称单纯形)探索用户设置的可行设计空间. 该算法首先在设计空间的给定区域内进行用户定义或随机的实验, 多边形的每个顶点表示通过实验获得的该点表示条件下的效用函数. 然后在算法的每次迭代中通过几何变换将性能最差的顶点替换为另一个顶点, 从而产生一个新的单纯形, 继续探索设计空间中的

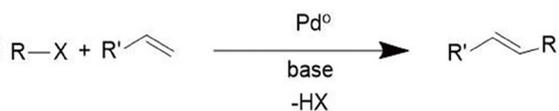


图3 赫克反应和反应条件

Figure 3 Heck reaction and its condition.

表1 黑盒优化算法比较

Table 1 The comparison of black-box optimization algorithms

	优化效率	适用维度	采样需求	搜索范围
NMSIM	高	低维	低	局部
SMSIM	高	低维	低	局部
最速梯度	高	低维	低	局部
共轭梯度	高	低维	低	局部
BO	高	低维	较低	局部
遗传算法	低	低维	高	全局
SNOBFIT	高	低维	低	全局

一个新点. 这种方法在区域内探索更好的效用响应, 因此迭代收敛于局部最优.

对于 n 维最小化问题 $\min f(x)$, 具体的算法如下.

第一步, 初始化: 初始化 $n+1$ 个点 x_1, \dots, x_{n+1} , 作为 n -SIMPLEX的顶点;

第二步, 排序(order): 根据 $f(x)$ 值对顶点进行重排序, $f(x_1) \leq f(x_2) \leq \dots \leq f(x_{n+1})$; 检查是否截止;

第三步, 重心(centroid): 抛弃最差点 $f(x_{n+1})$, 计算前 n 个点的重心 $x_o = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$;

第四步, 反射(reflection): 计算反射点 $x_r = x_o + \rho(x_o - x_{n+1})$; 如果 $f(x_r)$ 优于 $f(x_n)$ 但是差于 $f(x_1)$, 则用 x_r 替换 x_{n+1} 构建新的 n -SIMPLEX, 继续第二步;

第五步, 扩展(expansion): 如果反射点是最优点即 $f(x_r) < f(x_1)$, 则计算扩展点 $x_e = x_o + \gamma(x_o - x_r)$; 如果扩展点优于反射点即 $f(x_e) < f(x_r)$, 将 x_{n+1} 替换为 x_e , 然后继续第二步; 否则, 将 x_{n+1} 替换为 x_r , 然后继续第二步;

第六步, 收缩(contraction): 如果 $f(x_n) < f(x_r) < f(x_{n+1})$, 计算收缩点 $x_c = x_o + \alpha(x_r - x_o)$. 如果 $f(x_c) \leq f(x_{n+1})$, 则将 x_{n+1} 替换为 x_c , 然后继续第三步; 否则, 进入第七步. 如果 $f(x_r) \geq f(x_{n+1})$, 计算内收缩点

$x_{cc} = x_o + \alpha(x_{n+1} - x_o)$. 如果内收缩点优于最差点, 则用内收缩点 x_{cc} 替代最差点; 否则, 进入第七步;

第七步, 回退(shrink): 将除了当前最优点以外的点全部用 $x_i := x_1 + \sigma(x_i - x_1)$ 替换掉, 然后继续第二步;

以上算法中, $\rho, \gamma, \alpha, \sigma$ 分别为反射、扩展、收缩、回退系数. 该算法第一次应用于自优化是在赫克反应中, 它是在化学平台使用自优化算法的最早例子之一.

3.1.2 SMSIM法等改进

Nelder-Mead法提出之后, super modified simplex algorithm (SMSIM)继续改进了Nelder-Mead法^[39]. 相对于Nelder-Mead法, SMSIM法使用了多项式拟合数据点来决定最优的单纯形转换. 这些转换生成的多项式的预测, 可以使得优化过程加速跨越低收益区. 该算法被应用到超临界二氧化碳中1-戊醇的甲基化中, 通过改变温度、压力、CO₂流量和甲基化剂的比例这4个反应参数, 使用碳酸二甲酯和甲醇与 γ -氧化铝催化剂分别得到98%和68%的戊基甲基醚产率, 而整个优化过程无需人为干预^[40].

除了SMSIM法, 还有许多反应条件自优化工作从不同的方面改进了Nelder-Mead法. 例如, Cortés-Borda等^[41]对赫克-松田反应的四个变量(温度、停留时间、试剂量以及催化剂载量)使用了改进后的Nelder-Mead法进行了调优, 同时对三个不同的目标函数(最大产率、最高生产速度以及最低生产成本)进行了微调优化(图4).

Cortés-Borda等提出的改进Nelder-Mead法主要进行了如下修改. 单纯形的大小: 对反应变量的取值范围进行了约束, 同时对输入变量的线性组合施加了线性约束; 变化约束: 将可行域之外的点投影到边界上; 搜索维度减少和维度恢复; 停止标准优化: 通过多个停止标准降低实验次数; 用户反馈介入: 如果操作人员认为找到了令人满意的最优值, 算法停止搜索. 否则, 操作人员可以决定继续自优化, 直到算法达到另一个停止标准.

此后, Cortés-Borda等^[42]在之前工作的基础上进一

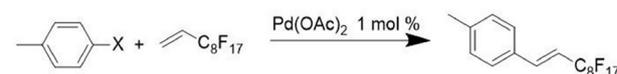


图4 赫克-松田反应和反应条件

Figure 4 Matsuda-Heck reaction and its condition.

步深刻改进了Nelder-Mead法. 他们使用黄金分割搜索来处理Nelder-Mead方法无法解决的一维边界搜索问题. 黄金分割搜索通过不断缩小单峰函数最值的已知范围, 从而找到最值. 具体而言, 优化算法在两次成功反射后达到温度变量上限(250°C). 在不损害单纯形的凸性的情况下, 最多只能将单纯形的 n 个顶点投影到搜索域的边界上, 因此该算法在尝试投影第 $n+1$ 个顶点到边界上后自动降低搜索的维度. 此时, 黄金分割法通过将温度固定为250°C并将停留时间设置为自由变量, 自动开始探索这种边界.

除了上述的改进外, Nelder-Mead法的其他修改也已用于自优化, 例如用于3-氰基吡啶的酰胺化^[43]. 该算法的工作方式与SMSIM非常相似, 但是, 它不是通过基于多项式拟合预测的最佳区域来拓展距离, 而是采用了迭代过程. 这个迭代过程从测量给定扩展距离的顶点开始. 如果测量结果比当前数据点差, 则拒绝. 然后沿同一方向在递减的距离处不断进行测量, 直到找到更好的评估为止.

3.2 基于梯度的方法

基于梯度的方法是另一种局部优化技术, 通常通过遵循局部响应面的初始轨迹收敛到(局部)最优值. 以下给出化学反应条件优化中常用的基于梯度的方法和例子.

3.2.1 最速梯度法

最速梯度法最早被应用在优化克脑文盖尔缩合反应的产率和生产速率中(图5)^[44].

对于有 k 个变量需要优化的系统, 正交 2^k 或中心复合设计通常被用来扫描优化参数空间创建线性或者二次的响应面. 最速梯度法是一种沿着梯度方向移动到极值点的搜索方法. 在围绕一个特定的初始点使用正交 2^k 或中心复合设计进行实验后, 一个局部的响应面被建模出来. 根据局部响应面, 模型计算出梯度, 后续的实验沿着梯度指示方向进行, 直到目标函数的值开

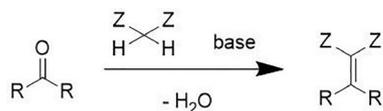


图5 克脑文盖尔缩合反应和反应条件

Figure 5 Knoevenagel condensation reaction and its condition.

始减小, 这意味着已经越过最优点或需要一个新的梯度搜索方向来继续实验. 虽然沿着梯度方向可以快速确定最优点, 但是收敛取决于响应表面和初始条件. 在自动化的微流控系统中进行最速梯度下降法优化反应条件时, 需要的输入信息包括需要优化的参数、中心点、在中心点附近重复的实验次数、步长以及参数空间的边界. 然后进行正交 2^k 或中心复合设计实验采样数据点, 平台程序再对数据点进行回归拟合, 然后最速梯度法根据拟合的模型和当前实验位置计算出下一次的实验点, 反复迭代直到终止条件触发.

3.2.2 共轭梯度法

对最速下降法的修改, 如共轭梯度和Armijo共轭梯度, 也已用于帕尔-克诺尔合成的自优化^[45]. 共轭梯度法利用上一次搜索方向与当前最速下降法计算梯度方向的加权和来确定下一次迭代. 这可以防止共轭梯度法陷入复杂的反应面地形. 在帕尔-克诺尔合成中, 共轭梯度法被用于优化温度和停留时间这两个取值范围受约束的连续变量. 而Armijo算法的改进之处在于实现了Armijo类型的线性搜索. 这会改变沿着轨迹的步长. Armijo算法被证明可以通过较少的实验达到类似于其他最速下降算法的最优值. 在梯度信息可用的情况下, 梯度下降方法可以提供更快的收敛速度.

3.3 基于贝叶斯优化的方法

上述两类反应条件优化算法都是局部优化算法, 优化的结果取决于初始点的位置和响应面的形状, 往往不能获得全局的最优值. 而基于贝叶斯优化的反应条件优化算法可以进行全局的优化. 具体而言, 贝叶斯优化属于黑盒优化算法, 用于求解表达式未知的函数极值问题. 算法基于当前的采样点, 通过高斯过程回归预测出任意点处函数值的概率分布^[46]. 再根据高斯过程回归的结果构造采集函数, 用于平衡每一个点探索利用, 求解采集函数的极值从而确定下一个采样点. 最后返回这组采样点的极值作为函数的极值. 贝叶斯优化算法过程可以大致分为以下四步.

第一步, 选择一个代理模型用于建模真实函数和定义其先验;

第二步, 给定观测集合, 利用贝叶斯公式获取后验;

第三步, 利用采集函数确定下一个采样点;

第四步, 将采样的点加入观测集合, 重复第二步直至收敛或达到停止条件.

近几年贝叶斯优化算法在化学反应条件优化中被广泛采用, 以下先详解贝叶斯算法, 再给出贝叶斯优化算法在化学反应条件优化中应用的实例.

3.3.1 贝叶斯优化算法

首先, 贝叶斯优化算法的输入包括:

f : 黑盒函数, 即输入一组超参数 x , 得到一个输出值 $f(x)$;

X : 超参数搜索空间, 由参数的取值范围和组合的约束确定;

D : 数据集, 由若干对数据组成的数据集, 每一对数组表示为 (x, y) , x 是一组超参数, y 表示该组超参数对应的结果;

u : 采集函数, 用以选择下一步的探索点;

M : 代理模型.

下面给出贝叶斯优化的算法流程:

算法1. 贝叶斯优化算法

1: **for** $t = 1, 2, \dots$ **do**

2: 通过在 M 上优化采集函数, 找到 $x_t: x_t = \operatorname{argmax}_x u(x|D_{1:t-1})$.

3: 实验采样得到样本和目标值: $y_t = f(x_t) + \varepsilon_t$.

4: 扩增数据集 $D_{1:t} = \{D_{1:t-1}, (x_t, y_t)\}$ 以及更新 M .

5: **end for**

对于代理模型, 一般采用高斯过程(GP)^[47]作为模型 M 的假设分布. GP模型由均值函数和协方差函数刻画. 均值函数定义了一组给定输入的预期输出, 协方差函数描述了输入空间中两点之间的统计关系. 靠近的点被认为是相似的, 这反映在协方差函数中. 在计算过程的协方差时可以引入噪声项, 这使贝叶斯优化算法能够处理与实验平台相关的噪声数据.

一个高斯过程是一组随机变量, 从这组随机变量中取任意有限个随机变量都有一个联合高斯分布. 一个高斯过程可以被它的均值函数和协方差函数所定义, 对于一个实数过程 $f(x)$, 定义均值函数 $m(x)$ 和协方差函数 $k(x, x')$ 分别为

$$m(\mathbf{x}) = E[f(\mathbf{x})] \quad (1)$$

$$k(\mathbf{x}, \mathbf{x}') = E[(f(\mathbf{x}) - m(\mathbf{x}))(f(\mathbf{x}') - m(\mathbf{x}'))] \quad (2)$$

函数 $f(\mathbf{x})$ 服从高斯过程, 即写作:

$$f(\mathbf{x}) \sim GP(m(\mathbf{x}), k(\mathbf{x}, \mathbf{x}')) \quad (3)$$

协方差矩阵用于衡量样本之间的关系, 可以使用核函数来模拟. 常见的核函数包括常数核函数 $k_c(\mathbf{x}, \mathbf{x}') = C$ 、线性核函数 $k_l(\mathbf{x}, \mathbf{x}') = \mathbf{x}^T \mathbf{x}'$ 以及高斯白噪声 $k_{GN}(\mathbf{x}, \mathbf{x}') = \sigma^2 \delta_{\mathbf{x}, \mathbf{x}'}$ 等. 在假设好高斯过程模型后, 通过高斯过程回归利用贝叶斯公式求出后验分布即可求得近似的过程函数 $f(\mathbf{x})$.

在得到近似的 $f(\mathbf{x})$ 后, 可以根据采集函数 $u(\mathbf{x})$ 得到下一个采样点进行探索然后加入数据集 D 再更新高斯过程模型, 从而反复迭代直到到达最优点或者满足停止条件. 常见的采集函数包括

UCB (upper confidence bound):

$$u_{\text{UCB}}(\mathbf{x}; \beta) = m(\mathbf{x}) - \beta \sqrt{k(\mathbf{x}, \mathbf{x})};$$

POI (probability of improvement): 首先定义 f' 为已知

f 的最小值以及效用函数 $r(x) = \begin{cases} 0, & \text{if } f(x) > f' \\ 1, & \text{if } f(x) \leq f' \end{cases}$, 则

采集函数是效用函数在 x 上的期望, 即

$$u_{\text{PI}}(x) = E[r(x)|x, D] = \int_{-\infty}^{f'} N(f; m(x), k(x, x)) df;$$

EI (expected improvement): 首先定义 f' 为已知 f 的最小值以及效用函数 $r(x) = \max(0, f' - f(x))$, 则采集函数定义为

$$u_{\text{EI}}(x) = E[r(x)|x, D] = \int_{-\infty}^{f'} (f' - f) N(f; m(x), k(x, x)) df.$$

在实际应用贝叶斯优化算法时, 协方差核函数和采集函数均有多种选择. 此外, 代理模型除了常见的高斯过程之外, tree-structured parzen estimator (TPE)也是一种经典的优化估计代理模型^[48].

3.3.2 贝叶斯优化在反应条件中的应用

为了在化学反应中优化多个目标函数, Schweidtmann等^[49]使用了TS-EMO (Thompson sampling efficient multi-objective)算法, 其通常能够以比遗传算法少得多的迭代次数来很好地近似真实帕累托前沿从而

找到优化多个目标函数的一个支配解^[50]。在芳香族亲核取代反应和 N -苄基化反应中, TS-EMO算法与自动连续反应系统相结合来优化 E 因子、时空产率和杂质概况这三个目标函数, 通过使用拉丁超立方体采样收集小数据集以初始化TS-EMO算法的高斯过程模型, 然后TS-EMO算法使用光谱采样从这些高斯过程中随机采样。然后, 在TS-EMO中调用多目标遗传算法来确定随机样本的帕累托前沿。最后, TS-EMO从该帕累托前沿中识别出一组实验, 旨在改善实际帕累托前沿的超体积。在进行建议的实验后, 更新高斯过程模型并迭代地重复该过程直到达到终止条件。在算法中, 采样的随机性自然地解释了贝叶斯优化中所需的探索利用权衡。

最近, Shields等^[51]开发了贝叶斯反应优化框架和开源软件工具, 该工具使化学家可以轻松地将最先进的优化算法集成到他们的日常实验室实践中。为了验证效果, 他们将贝叶斯优化应用于光延反应和脱氧氟化反应(图6)。

研究表明, 贝叶斯优化在平均优化效率(实验次数)和一致性(结果与初始可用数据的差异)方面都优于人类决策, 验证了在日常实验室实践中采用贝叶斯优化方法可以促进更有效地合成功能性化学物质, 实现数据驱动的决策。在这项实验中, 高斯过程的协方差核函数为Matérn52, 采集函数为EI。在光延反应的180000种可能的配置中, 贝叶斯优化算法将产率从60%提升到99%, 在脱氧氟化反应的312500种可能的配置中, 贝叶斯优化算法将产率从36%提升到69%, 同时应用了批处理的化学反应平台大大缩短了实验周期。

随着贝叶斯优化在化学反应条件优化中的广泛使用, 黑盒化工具和贝叶斯化工具也大量被开发出来, 如NEX Torch^[52]、Gryffin^[53]以及Phoenix^[54]。

3.4 其他方法

除了上述三种类型的优化方法, 研究人员还尝试

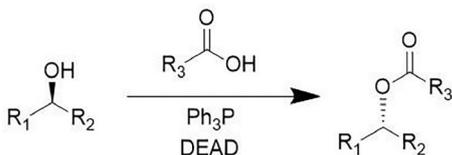


图6 光延反应和反应条件

Figure 6 Mitsunobu reaction and its condition.

过许多其他类别的优化方法如进化算法等。进化算法往往需要生成大量的候选参数进行实际的评估, 因此一般来说不太适合实验成本昂贵的化学反应的自优化任务^[12]。但是, 因为进化算法在全局优化特别是多目标优化中出色的表现, 仍然存在使用进化算法或者遗传算法优化反应条件的探索。一般来说, 遗传算法会初始化一个候选参数群体, 然后根据目标函数随机淘汰一些较差的个体, 然后进行交叉变异产生新的候选参数个体再进行评估淘汰, 这样不断迭代直到候选个体满足目标函数要求或者群体不能再显著地进化。NSGA-II是一种适合多目标优化的经典遗传算法, 该算法在基本遗传算法的基础上引入了非支配排序、拥挤度比较以及精英策略^[55]。

非支配排序: 利用帕累托最优解的概念将种群中的个体进行分级, 非支配状态越高的个体层级越靠前, 从而能够挑选出较为优异的个体, 使其有较大机会进入下一次迭代。

拥挤度: 适用于同一支配层级的个体之间的比较, 通过对个体的每个目标函数进行计算拥挤度, 进而得出个体拥挤度和通过拥挤度比较个体的优异程度。

精英策略: 将当前种群和通过选择、交叉和变异产生的子种群合并, 共同竞争产生下一种群, 保证具有较好特性的个体能够保留在种群中, 提高了种群的多样性和计算效率。

Sun等^[56]尝试过将NSGA-II遗传算法应用到硫酸分解工艺中, 通过优化管式活塞流硫酸分解反应器的入口温度、入口压力和入口总摩尔流量三个参数, 将总热量降低9%而 SO_2 产率提高了14%。

此外, SNOBFIT(基于分支拟合的稳定噪声)算法也是一种经典的适合单目标的全局优化算法^[57]。SNOBFIT能够处理带噪音的数据, 被广泛应用在反应条件的自优化过程中^[58-60]。

最近, 深度强化学习在决策智能领域展现了高超的控制能力, 作为一种前沿的优化技术, 斯坦福大学的Zhou等^[61]将深度强化学习技术引入合成优化中, 将有效探索策略与加速微滴反应相结合, 在30 min内确定了所考虑的4种反应的最佳反应条件, 从而更好地了解了控制微滴反应的因素。此外, 策略在面对具有相似甚至不同的潜在机制的反应时, 也展现出一定的优化能力, 表明了强化学习技术在化学反应自优化中的巨大潜力。

4 公开数据集和现有服务

公开的反应条件相关的数据集和代码是进行化学反应条件优化的研究基础. 下面对公开的主要数据集和软件服务进行梳理.

4.1 公开数据集

4.1.1 Buchwald-Hartwig数据集

Buchwald-Hartwig数据集由Ahneman等^[62]于2018年公布. Ahneman等对Pd催化的Buchwald-Hartwig C-N交叉偶联反应进行了高通量实验(图7), 获取了3955个反应的产率数据, 其中包括了15种芳基卤化物、4种配体、3种碱和23种添加剂的合理组合. 除反应产率数据之外, 该数据集给出了各芳基卤化物、配体、碱和添加剂的smiles字符串表征, 通过密度泛函理论从每个参与反应的物质中提取了原子层面、分子层面以及振动方面的描述符并将它们拼接成反应特征.

4.1.2 Denmark数据集

该数据集是由Denmark等^[63]公布的手性磷酸催化的硫醇与酰亚胺的加成反应数据集, 包括5种硫醇底物、5种酰亚胺底物和43种磷酸催化剂生成的1075个实验数据. Denmark等采用基于3D-格点的ASO描述符(average steric occupancy, 平均空间占有率)来描述分子的空间特征, 并加入了取代基的静电势能面最大值(electrostatic potential energy maximum, ESPMAX)作为电子描述特征.

4.1.3 Suzuki-Miyaura数据集

该数据集是Suzuki-Miyaura交叉偶联反应的高通量实验数据(图8), 由Perera等^[64]收集了12种配体、8种碱、4种溶剂以及15种亲电试剂和亲核试剂组合的产率数据, 共涉及5760个反应.

4.1.4 ChEMU数据集

ChEMU^[65]数据集是Cheminformatics Elsevier Melbourne University Lab从170份专利文件中提取并人工标注了1500条有机反应的数据集. 标注的文本包含了反应产物、起始物、催化剂、溶剂、温度、产率等. 该数据集通过标注文本中反应的各个部分与条件, 获取了有机反应式、相关反应条件、产量、产率等数据.

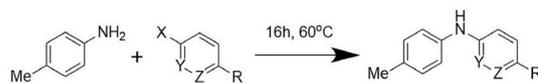


图7 Buchwald-Hartwig C-N交叉偶联反应和反应条件

Figure 7 Buchwald-Hartwig reaction and its condition.

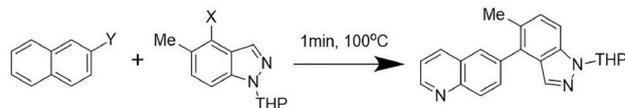


图8 Suzuki-Miyaura交叉偶联反应和反应条件

Figure 8 Suzuki-Miyaura reaction and its condition.

4.1.5 USPTO数据集

USPTO数据集源自Lowe^[66]的专利挖掘工作. USPTO数据集通过文本挖掘方法, 收集了1976~2016年间的美国专利上的化学反应数据, 共包含了超过300万个化学反应. 值得注意的是, 由于该数据集来自专利文本, 可能会出现数据集中不同反应的实验设备和操作手法有所不同的问题, 导致数据集存在噪声^[67]. 另外, 该数据集虽然覆盖了较多反应, 但也存在着数据上报不完整, 缺失部分反应条件的问题.

4.1.6 Open Reaction Database数据库

Kearnes等^[68]于2021年发布了Open Reaction Database开源反应数据库. Open Reaction Database数据库是收集和共享不同来源数据集的平台, 其数据、支持代码和基于Web的用户界面都可在Github上公开获取. 目前该数据库覆盖了超过200万个反应, 包括反应产物、起始物和反应条件等^[69]. 该数据库在Github提供了说明文档, 用户可以下载现有数据集, 也可以依照数据结构要求来上传新的反应数据集.

4.2 现有服务

4.2.1 开源软件ASKCOS

ASKCOS^[70]是由“药物发现与合成的机器学习联盟”(Machine Learning for Pharmaceutical Discover and Synthesis Consortium, MLPDS)开发的开源智能药物合成设计软件, 联盟中的成员包括麻省理工大学以及阿利斯康、巴斯夫、拜耳、葛兰素史克、礼来、默克、诺华、辉瑞、药明康德等. ASKCOS被应用在成员公

司的药物合成设计工作流程中, 而成员公司通过对ASKCOS的功能提出反馈来不断优化软件.

ASKCOS软件的训练数据来自美国专利局和Reaxys数据库, 能够为目标分子分析出合成路线, 并给出其反应条件. 具体而言, 反应条件推荐模块可以基于神经网络模型推荐该反应最适合的试剂、溶剂、催化剂、温度.

在成员公司部署的不同模块中, 反应条件推荐模块的使用相对较少, 化学家们通常的使用方式是用模型来确认自己提出的条件. 可能的原因是现有的模型建议不够具体, 如缺失浓度、时间、添加顺序等信息. 另外, 现有数据集通常是针对某类反应, 在不同反应间的迁移性与可拓展性较差, 反应条件推荐的大规模应用会受到训练集适用性域的限制.

4.2.2 开源算法工具EDBO

EDBO^[51] (experimental design via bayesian optimization)是用于贝叶斯反应优化的灵活python算法工具, 具有简单而模块化的使用界面. EDBO可以由用户灵活地应用在不同反应空间, 自定义各反应条件及其组合, 并进行贝叶斯反应条件优化. 该特质使得EDBO可以广泛地应用在不同化学反应的条件优化.

4.2.3 开源算法工具Phoenics

Phoenics^[54]是一个开源的反应条件优化算法, 其将贝叶斯优化与贝叶斯核密度估计(Bayesian kernel density estimation)相结合, Phoenic的反馈机制使其可以提出一系列实验条件集, 并由化学家按照Phoenics所提出的反应条件执行实验过程, 再将实验结果重新输入程序, 最终确定最佳反应条件集. Phoenics算法可以对优化目标进行全局优化, 并且支持顺序优化、批量优化, 允许同时优化多个目标.

5 总结

本文概述了黑盒优化算法在化学反应条件优化中的应用方式, 梳理了化学反应的4种状态表征方法, 包括字符串反应表征、邻接图表反应表征、特征指纹反应表征与基于机器学习的反应表征. 另外, 阐述了Nelder-Mead法及其改进、基于梯度的方法、基于贝叶斯优化的方法等一系列黑盒优化算法的原理, 并给出了主要的公开数据集和软件服务. 目前反应条件推荐的商业化应用受限于不同反应训练集的适用性与迁移性, 未来有较大提升空间.

参考文献

- 1 Vogel AI, Furniss BS. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th ed. rev. Harlow (GB) New York: Longman Scientific & Technical J. Wiley & Sons, 1991
- 2 Zhang S, Lu H, Kang Q, Huang Y, Fu X. *Sci Sin-Chim*, 2021, 51: 538–546
- 3 Fitzpatrick DE, Ley SV. *Tetrahedron*, 2018, 74: 3087–3100
- 4 Elvira KS, I Solvas XC, Wootton RCR, Demello AJ. *Nat Chem*, 2013, 5: 905–915
- 5 Porta R, Benaglia M, Puglisi A. *Org Process Res Dev*, 2016, 20: 2–25
- 6 Thorsen T, Maerkl SJ, Quake SR. *Science*, 2002, 298: 580–584
- 7 Wang G, Ho HP, Chen Q, Yang AKL, Kwok HC, Wu SY, Kong SK, Kwan YW, Zhang X. *Lab Chip*, 2013, 13: 3698
- 8 Jin J, Dong L, Zhang K, Liu J. *Chin J Org Chem*, 2012, 32: 201
- 9 Liu Y, Jiang X. *Lab Chip*, 2017, 17: 3960–3978
- 10 Mateos C, Nieves-Remacha MJ, Rincón JA. *React Chem Eng*, 2019, 4: 1536–1544
- 11 Tao H, Wu T, Kheiri S, Aldeghi M, Aspuru-Guzik A, Kumacheva E. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2106725
- 12 Clayton AD, Manson JA, Taylor CJ, Chamberlain TW, Taylor BA, Clemens G, Bourne RA. *React Chem Eng*, 2019, 4: 1545–1554
- 13 Alarie S, Audet C, Gheribi AE, Korkkolaras M, Le Digabel S. *EURO J Comput Optimization*, 2021, 9: 100011
- 14 Wigh DS, Goodman JM, Lapkin AA. *WIREs Comput Mol Sci*, 2022, 12
- 15 Gaulton A, Bellis LJ, Bento AP, Chambers J, Davies M, Hersey A, Light Y, McGlinchey S, Michalovich D, Al-Lazikani B, Overington JP. *Nucl Acids Res*, 2012, 40: D1100–D1107
- 16 Wang Y, Xiao J, Suzek TO, Zhang J, Wang J, Bryant SH. *Nucl Acids Res*, 2009, 37: W623–W633

- 17 Vollmer JJ. *J Chem Educ*, 1983, 60: 192–196
- 18 Cohen IB, Morison SE. *Some Early Tools Am Sci*, 2014, 177–190
- 19 Heller SR, McNaught A, Pletnev I, Stein S, Tchekhovskoi D. *J Cheminform*, 2015, 7: 23
- 20 Ivarsson CJ. *EBR-Eur Biopharm Rev*, 2011, 12–15
- 21 Grethe G, Blanke G, Kraut H, Goodman JM. *J Cheminform*, 2018, 10: 1–9
- 22 Pogány P, Arad N, Genway S, Pickett SD. *J Chem Inf Model*, 2019, 59: 1136–1146
- 23 David L, Thakkar A, Mercado R, Engkvist O. *J Cheminform*, 2020, 12: 56
- 24 Konstantinova EV, Skorobogatov VA. *Discrete Math*, 2001, 235: 365–383
- 25 Varnek A, Fourches D, Hoonakker F, Solov'ev VP. *J Comput Aided Mol Des*, 2005, 19: 693–703
- 26 Dugundji J, Ugi I. *Comp Chem*, 2006, 19–64
- 27 Durant JL, Leland BA, Henry DR, Nourse JG. *J Chem Inf Comput Sci*, 2002, 42: 1273–1280
- 28 Rogers D, Hahn M. *J Chem Inf Model*, 2010, 50: 742–754
- 29 Cai Y, Yang H, Li W, Liu G, Lee PW, Tang Y. *J Chem Inf Model*, 2018, 58: 1169–1181
- 30 Duvenaud D, Maclaurin D, Aguilera-Iparraguirre J, Gómez-Bombarelli R, Hirzel T, Aspuru-Guzik A, Adams RP. *Adv Neural Inf Proc Syst*, 2015, 2224–2232
- 31 Zhou G, Gao Z, Ding Q, Zheng H, Xu H, Wei Z, Zhang L, Ke G. *ChemRxiv*, 2022, 1–20
- 32 Gilmer J, Schoenholz SS, Riley PF, Vinyals O, Dahl GE. Neural message passing for quantum chemistry. In: *34th International Conference on Machine Learning*. Sydney, 2017. 2053–2070
- 33 Klicpera J, Groß J, Günnemann S. arXiv: [2003.03123](https://arxiv.org/abs/2003.03123)
- 34 Klicpera J, Becker F, Günnemann S. arXiv: [2106.08903](https://arxiv.org/abs/2106.08903)
- 35 Heid E, Green WH. *J Chem Inf Model*, 2022, 62: 2101–2110
- 36 Stocker S, Csányi G, Reuter K, Margraf JT. *Nat Commun*, 2020, 11: 10.1038
- 37 McMullen JP, Stone MT, Buchwald SL, Jensen KF. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 7076–7080
- 38 Nelder JA, Mead R. *Comput J*, 1965, 7: 308–313
- 39 Routh MW, Swartz PA, Denton MB. *Anal Chem*, 1977, 49: 1422–1428
- 40 Bourne RA, Skilton RA, Parrott AJ, Irvine DJ, Poliakov M. *Org Process Res Dev*, 2011, 15: 932–938
- 41 Cortés-Borda D, Kutonova KV, Jamet C, Trusova ME, Zammattio F, Truchet C, Rodriguez-Zubiri M, Felpin FX. *Org Process Res Dev*, 2016, 20: 1979–1987
- 42 Cortés-Borda D, Wimmer E, Gouilleux B, Barré E, Oger N, Goulamaly L, Peault L, Charrier B, Truchet C, Giraudeau P, Rodriguez-Zubiri M, Le Grogneac E, Felpin FX. *J Org Chem*, 2018, 83: 14286–14299
- 43 Fitzpatrick DE, Battilocchio C, Ley SV. *Org Process Res Dev*, 2016, 20: 386–394
- 44 McMullen JP, Jensen KF. *Org Process Res Dev*, 2010, 14: 1169–1176
- 45 Moore JS, Jensen KF. *Org Process Res Dev*, 2012, 16: 1409–1415
- 46 Shahriari B, Swersky K, Wang Z, Adams RP, de Freitas N. *Proc IEEE*, 2016, 104: 148–175
- 47 Rasmussen CE, Williams CKI. *Gaussian Processes for Machine Learning*. Cambridge: MIT Press, 2006
- 48 Bergstra J, Bardenet R, Bengio Y, Kégl B. Algorithms for hyper-parameter optimization. In: *NIPS'11: Proceedings of the 24th International Conference on Neural Information Processing Systems*. New York: ACM, 2011
- 49 Bradford E, Schweidtmann AM, Lapkin A. *J Glob Optim*, 2018, 71: 407–438
- 50 Schweidtmann AM, Clayton AD, Holmes N, Bradford E, Bourne RA, Lapkin AA. *Chem Eng J*, 2018, 352: 277–282
- 51 Shields BJ, Stevens J, Li J, Parasram M, Damani F, Alvarado JIM, Janey JM, Adams RP, Doyle AG. *Nature*, 2021, 590: 89–96
- 52 Wang Y, Chen TY, Vlachos DG. *J Chem Inf Model*, 2021, 61: 5312–5319
- 53 Häse F, Aldeghi M, Hickman RJ, Roch LM, Aspuru-Guzik A. *Appl Phys Rev*, 2021, 8: 031406
- 54 Häse F, Roch LM, Kreisbeck C, Aspuru-Guzik A. *ACS Cent Sci*, 2018, 4: 1134–1145
- 55 Deb K, Pratap A, Agarwal S, Meyarivan T. *IEEE Trans Evol Computat*, 2002, 6: 182–197
- 56 Sun M, Xia S, Chen L, Wang C, Tang C. *Entropy*, 2020, 22: 1065
- 57 Huyer W, Neumaier A. *ACM Trans Math Softw*, 2008, 35: 1–25

- 58 Krishnadasan S, Brown RJC, deMello AJ, deMello JC. *Lab Chip*, 2007, 7: 1434
- 59 Holmes N, Akien GR, Savage RJD, Stanetty C, Baxendale IR, Blacker AJ, Taylor BA, Woodward RL, Meadows RE, Bourne RA. *React Chem Eng*, 2016, 1: 96–100
- 60 Holmes N, Akien GR, Blacker AJ, Woodward RL, Meadows RE, Bourne RA. *React Chem Eng*, 2016, 1: 366–371
- 61 Zhou Z, Li X, Zare RN. *ACS Cent Sci*, 2017, 3: 1337–1344
- 62 Ahneman DT, Estrada JG, Lin S, Dreher SD, Doyle AG. *Science*, 2018, 360: 186–190
- 63 Zahrt AF, Henle JJ, Rose BT, Wang Y, Darrow WT, Denmark SE. *Science*, 2019, 363
- 64 Perera D, Tucker JW, Brahmabhatt S, Helal CJ, Chong A, Farrell W, Richardson P, Sach NW. *Science*, 2018, 359: 429–434
- 65 Nguyen DQ, Zhai Z, Yoshikawa H, Fang B, Druckenbrodt C, Thorne C, Hoessel R, Akhondi SA, Cohn T, Baldwin T, Verspoor K. ChEMU: named entity recognition and event extraction of chemical reactions from patents. European conference on information retrieval. Lisbon, 2020. 572–579
- 66 Lowe DM. Extraction of Chemical Structures and Reactions from the Literature. *Dissertation for Doctoral Degree*. Cambridge: University of Cambridge, 2012
- 67 Schwaller P, Vaucher AC, Laino T, Reymond JL. *Mach Learn-Sci Technol*, 2021, 2: 015016
- 68 Kearnes SM, Maser MR, Wleklinski M, Kast A, Doyle AG, Dreher SD, Hawkins JM, Jensen KF, Coley CW. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 18820–18826
- 69 Reizman BJ, Jensen KF. *Acc Chem Res*, 2016, 49: 1786–1796
- 70 Coley CW, Thomas Iii DA, Lummiss JAM, Jaworski JN, Breen CP, Schultz V, Hart T, Fishman JS, Rogers L, Gao H, Hicklin RW, Plehiers PP, Byington J, Piotti JS, Green WH, Hart AJ, Jamison TF, Jensen KF. *Science*, 2019, 365

Black-box optimization algorithms for chemical synthesis and reaction condition optimization

Kexin Chen^{1†}, Yaodong Yang^{1†}, Bowen Wang^{1†}, Jianye Hao², Guangyong Chen^{3,4*}, Pheng Ann Heng¹

¹ The Chinese University of Hong Kong, Department of Computer Science and Engineering, Hong Kong 999077, China

² College of Intelligence and Computing, Tianjin University, Tianjin 300072, China

³ Zhejiang Lab, Hangzhou 311121, China

⁴ State Key Laboratory of CAD&CG, Zhejiang University, Hangzhou 311121, China

†These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author (email: gvchen@zhejianglab.com)

Abstract: With the development of automated experimental platform technology, self-optimization technology and reaction condition optimization have become a promising trend in chemical synthesis. Self-optimization techniques optimize reaction objective functions, such as yield, by adjusting various reaction condition parameters. Among self-optimization algorithms, black-box optimization algorithms are widely used in the optimization of reaction conditions in synthetic chemistry. This article outlines the application of black-box optimization algorithms in reaction condition optimization, and systematically introduces the encoding of chemical reaction, various black-box optimization algorithms and the existing public data and software.

Keywords: black-box optimization, chemical synthesis, reaction condition, Bayesian optimization

doi: [10.1360/SSC-2022-0118](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0118)