

УДК665.6: 51-7

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ
И ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА
В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ.**

ЧАСТЬ I

**USING METHOD OF MACHINE TRAINING AND ARTIFICIAL
INTELLIGENCE IN CHEMICAL TECHNOLOGY.**

PART I

В.Р. Нигматуллин, Н.А. Руднев

**Уфимский государственный нефтяной технический университет,
г. Уфа, Российская Федерация**

Vil R. Nigmatullin, Nikolay A. Rudnev

Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, Russian Federation

e-mail: ngb2008@mail.ru

Аннотация. В работе рассмотрено применение методов машинного обучения и искусственного интеллекта для различных задач химической технологии, таких как моделирование, автоматизация и оптимизация процессов, контроль качества и безопасности, поиск новых соединений и катализаторов. Для данных целей были использованы искусственные нейронные сети, метод решающих деревьев, бустинг, регрессия, а также их комбинации. Работа разбита на две части. В первой части рассматриваются многокритериальная оптимизация; решение задач, связанных с поиском оптимальных путей реакций; предсказания параметров соединений и моделирование (создание цифровых двойников) процессов и аппаратов химической технологии.

Abstract. The paper discusses the use of machine learning methods and machine intelligence for various problems of chemical technology, such as modeling, automation and optimization of processes, quality and safety control, search for new compounds and catalysts. For these purposes, artificial neural networks, the method of decision trees, boosting, regression, and their combinations were used.

The work is divided into two parts. The first part deals with multi-criteria optimization; solving problems related to the search for optimal reaction paths; prediction of compound parameters and modeling (creating digital twins) of processes and apparatuses of chemical technology.

Ключевые слова: машинное обучение, нейронные сети, глубокие нейронные сети, бустинг, решающие деревья, оптимизация, инструментарии машинного обучения, математическая модель, Big Data, цифровой двойник

Key words: machine learning, neural networks, deep neural networks, boosting, decision trees, optimization, machine learning tools, mathematical model, Big Data, digital twin

Введение

Многие факты указывают на то, что современные производственные технологии можно улучшить и оптимизировать за счет внедрения искусственного интеллекта и машинного обучения. Искусственный интеллект уже сейчас повсеместно используется для решения множества производственных, экономических и экологических задач химической промышленности.

Чаще всего искусственный интеллект и методы машинного обучения используются при моделировании реакций, процессов и аппаратов, автоматизации и оптимизации производства, а также подборе

катализаторов. При использовании искусственного интеллекта можно не учитывать неявные параметры и возмущения, опираясь только на исторические данные, что значительно облегчает построение таких моделей.

1. Решение задач многокритериальной оптимизации

Задача оптимизации химических реакций является весьма сложной и распространенной, существует множество целевых параметров, таких как выход продукта, стоимость процесса, уровень примесей и воздействие на окружающую среду, которые необходимо учитывать [1–3].

Способность выполнять эффективную и автоматическую многокритериальную оптимизацию позволяет постепенно продвигаться в разработке новых химических процессов. Обычно такая оптимизация проводится с использованием модели черного ящика, она позволяет оценить влияние всех требуемых параметров на процесс [4].

В ходе исследований, проведенных Артуром Швайдтманном, Адамом Клейтоном и Николаем Холмсом в 2018 г., было продемонстрировано использование методов машинного обучения при реализации экспериментальных химических реакций с конкурирующими экономическими и экологическими параметрами. Оба этих параметра могут быть одновременно оптимизированы, благодаря чему существует компромисс между производительностью реактора и воздействием на окружающую среду. Кроме того, в ходе оптимизации была рассмотрена проблема минимизации примесей в целевом продукте [4–9].

Однокритериальные алгоритмы оптимизации, такие как симплекс-метод и SNOBFIT, успешно используются для оптимизации химических реакций. Однако часто случается, что при использовании этих методов невозможен поиск оптимальных параметров химического процесса. Это решается путем добавления штрафных слагаемых, которые сводят многокритериальную задачу к однокритериальной благодаря тому, что

выделяется один основной критерий как целевая функция, прочие критерии заменяются ограничениями [10–15].

Решение многокритериальной задачи позволяет наиболее эффективно оптимизировать процессы. Это было продемонстрировано при многокритериальной оптимизации процесса эмульсионной полимеризации с использованием алгоритмов машинного обучения [16, 17]. Однако определение адекватных весов для этих задач затруднительно, что может привести к искаженным результатам [18].

Решение многокритериальной задачи оптимизации представляет собой набор точек, где один критерий не может быть улучшен без какого-либо негативного воздействия на другой. Этот набор называется множеством Парето, он представлен на рисунке 1.

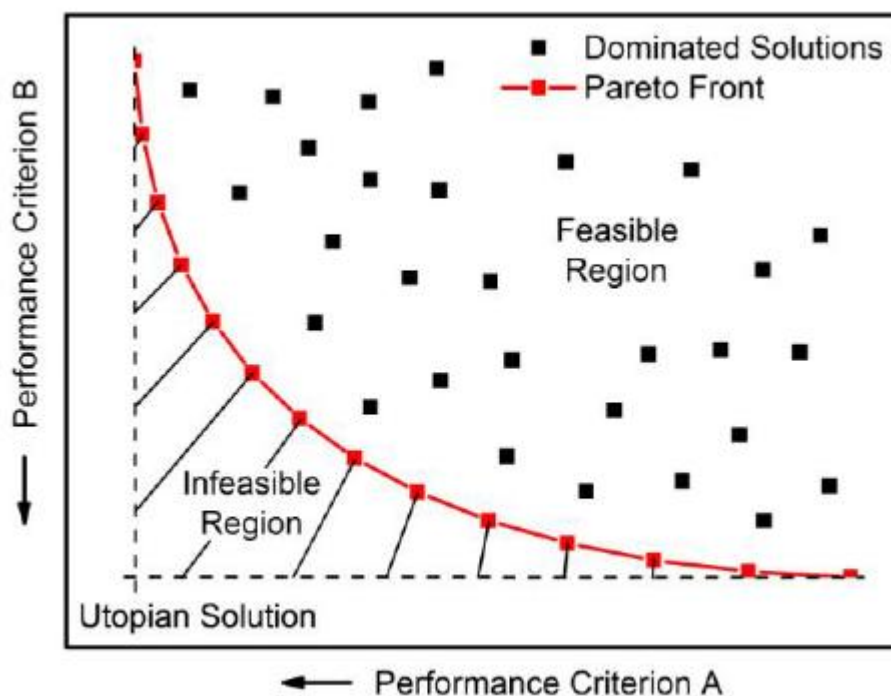


Рисунок 1. Кривая Парето

При решении задачи многокритериальной оптимизации можно использовать метод эpsilon-ограничений или генетические алгоритмы, такие как NSGA-II. Однако эти методы не подходят при

автоматизированной оптимизации, так как они требуют большого количества оценок функций и частично аналитически не реализуемы.

Байесовские методы оптимизации, полученные на основе глобальных методов стохастической оптимизации, особенно хорошо подходят для решения поставленной задачи. Они успешно используются для оптимизации компьютерного моделирования во многих дисциплинах [19–21]. Существует несколько многоцелевых байесовских алгоритмов оптимизации, направленных на приближение фронта Парето, в том числе эффективная многокритериальная оптимизация выборки Томпсона (TS-EMO), ParEGO и EHI. Наиболее предпочтительным алгоритмом является TS-EMO, он имеет несколько лучшую эффективность, чем EHI и ParEGO. Кроме того, недавно алгоритм TS-EMO был использован для оптимизации технологической схемы, чтобы определить наиболее эффективные параметры стоимости и выбросов углерода в течение производственного цикла [19, 22, 23].

Алгоритм TS-EMO был подключен к автоматизированному проточному реактору (рисунок 2) и проверен при исследовании двух реакций:

1) реакция между 2,4-дифторнитробензолом и морфолином с образованием желаемого орто-продукта и нежелательного пара-4 и бис-аддукт [24];

2) N-бензилирование α -метилбензиламина с бензилбромидом с образованием желаемого 2-амина и нежелательного 3-амина.

В обоих случаях состав продукта определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в онлайн-режиме, далее данные использовали в качестве входных для алгоритма TS-EMO [4].

Требуемый набор данных для инициализации алгоритма TS-EMO собирается с использованием статистического метода генерации почти случайной выборки Latin hypercube sampling (LHC) [25].

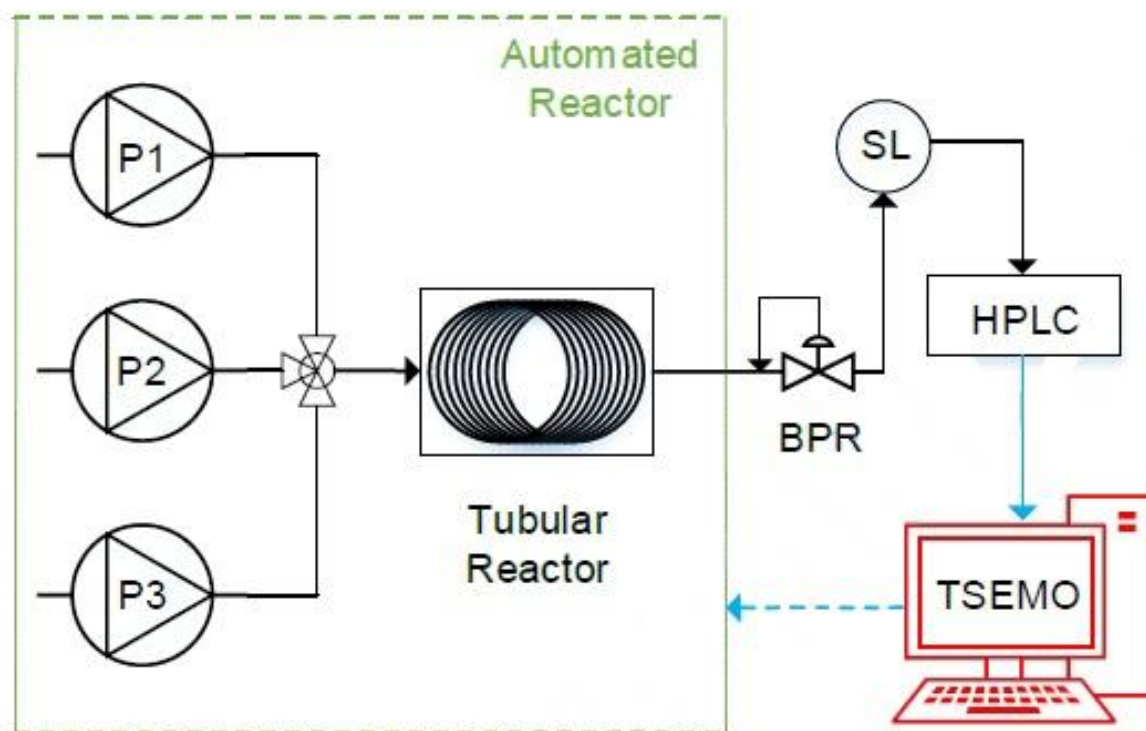


Рисунок 2. Оптимизация проточного реактора

Критериями эффективности процесса являются выход продукта за один проход в единицу времени на единицу объёма (STY) и E-фактор, соотношение побочного и целевого продукта.

Оптимизация проводилась по четырем переменным: время пребывания в реакторе, концентрация морфолина и 2,4-дифторнитробензола и температура процесса. Первоначальный размер выборки LHC составлял 20. Алгоритм TS-EMO провел 48 дополнительных экспериментов, из которых 26 образовали фронт Парето, показывающий компромисс между STY и E-фактором. Результаты оптимизации показаны на рисунке 3.

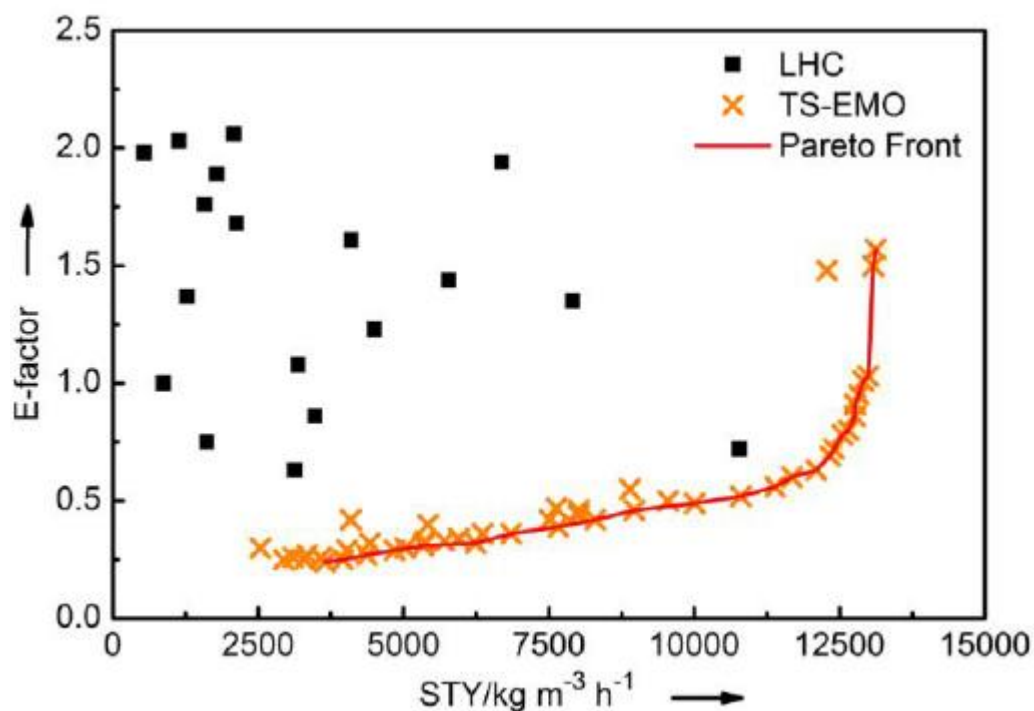


Рисунок 3. Результаты четырех параметрической многокритериальной оптимизации реакции 1

Поскольку прямое алкилирование аминов с алкилгалогенидами подвержено образованию побочных продуктов с помощью избыточного алкилирования, было выбрано N-бензилирование 1-амина в качестве второго примера. N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) был выбран в качестве основы этой реакции для подавления образования солей четвертичного аммония [4]. Таким образом, требуется одновременно максимизировать STY 2-амина и минимизировать выход примеси 3-амина.

Оптимизация проводилась также по отношению к четырем параметрам реакции: скорость потока α -метилбензиламина, соотношение между бензилбромидом и α -метилбензиламином, соотношение между растворителем и α -метилбензиламином, температура. Начальный размер выборки LHC составлял 20. В алгоритме TS-EMO было проведено 58 дополнительных экспериментов, из которых 20 образовали фронт Парето, показывающий компромисс между STY и выходом примеси. Результаты оптимизации реакции показаны на рисунке 4.

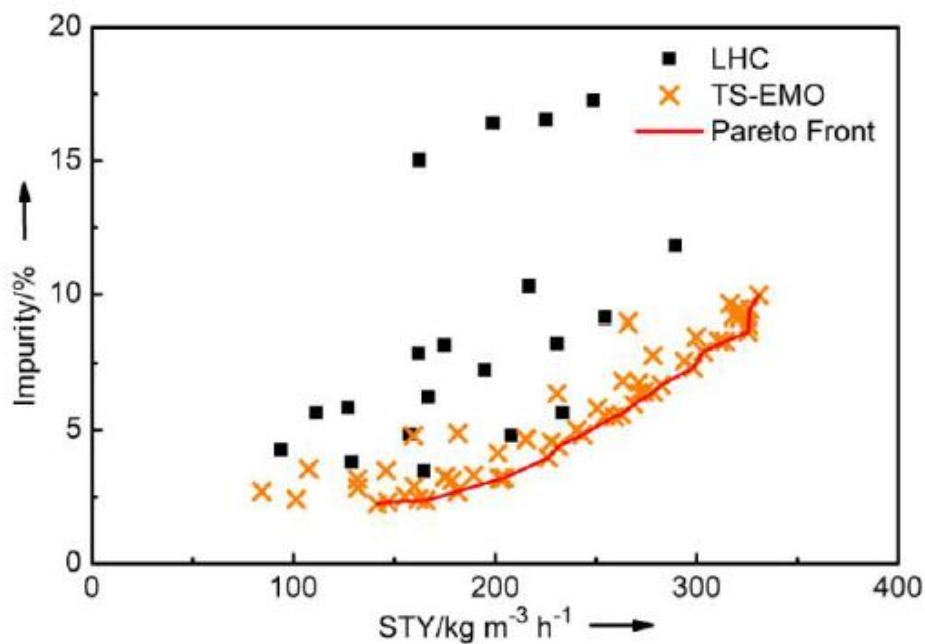


Рисунок 4. Результаты четырех параметрической многокритериальной оптимизации реакции 2

В ходе исследования Артура Швайдтманна было продемонстрировано применение машинного обучения для многокритериальной автоматизированной оптимизации процесса. Данный подход можно использовать для любой процедуры многокритериальной оптимизации [4]. Использование в алгоритме TS-EMO моделей гауссовского процесса дает дополнительные знания о характере взаимодействий внутри системы, таких как вклад входных переменных в целевые функции, а также численную характеристику качества экспериментов.

Для решения задач с конкурирующими параметрами при проектировании и эксплуатации процессов или аппаратов используется метод многокритериальной оптимизации, потому что он позволяет найти такие значения требуемых параметров, которые будут максимально удовлетворять заданным условиям.

Математические методы для решения этих задач: метод эpsilon-ограничений, генетические алгоритмы, баесовская оптимизация, оптимизация на основе градиентов. Последние два метода считаются наиболее перспективными, так как они наиболее быстрые, несложно

реализуемы, и для них существует множество алгоритмов по нахождению оптимальных состояний системы.

2. Предсказание формул и реакций

Методы проектирования химических продуктов, которые объединяют знания из разных научных областей, были впервые разработаны в 1980-х гг., чтобы помочь в разработке новых продуктов для удовлетворения определенных требований. Они определяют структуру и свойства вещества, которые удовлетворяют набору желаемых свойств и функций [26, 27]. Методы предсказания химических продуктов можно разделить на эвристические методы и методы проектирования на основе моделей. Широко используются методы разработки продукта на основе эксперимента.

В 2018 г. в своей работе Лэй Чжан и Хайтао Мао использовали сверточную нейронную сеть для предсказания и скрининга молекул по свойствам, связанным с их запахом. Для реализации своей модели они использовали библиотеку Keras. После обучения модель была использована для предсказания свойств и классификации веществ [28]. Архитектура модели представлена на рисунке 5.

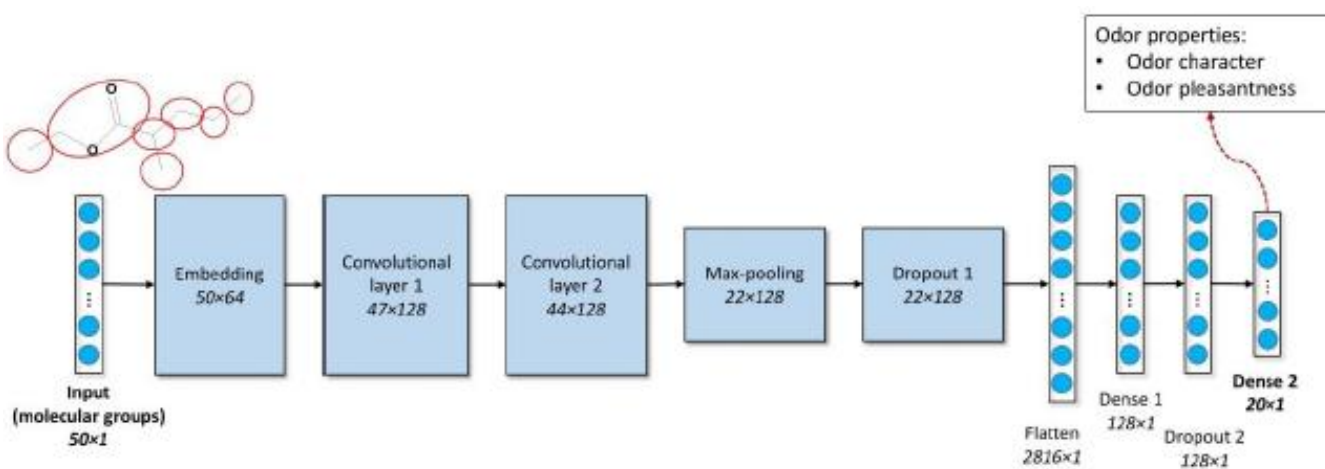


Рисунок 5. Архитектура модели прогнозирования

В своем исследовании Ола Энгквист и Пер-Ола Норрби рассмотрели прогнозирование химических реакций. Прогнозирование было представлено как итерационный процесс перемещения назад от конкретной молекулы-мишени по дереву синтеза возможных реакций. Конечной целью является определение наиболее жизнеспособных химических путей к доступным исходным материалам или соединениям, содержащимся в специальных базах данных [29, 30].

Чтобы синтезировать органические молекулы, используется ретросинтез, это метод, в котором молекулы-мишени рекурсивно трансформируются в более простых предшественников. Автоматизированный ретросинтез был ценным инструментом моделирования, но в настоящее время он работает медленно и не обеспечивает результатов требуемого качества.

В своей работе по проектированию синтеза молекул, проведенной в 2018 г., Марвин Сеглер, Майк Прейс и Марк Валлер использовали метод Монте-Карло и искусственный интеллект, чтобы обнаружить пути ретросинтеза. Они объединили поиск дерева Монте-Карло с двумя нейронными сетями: сетью расширения, которая ведет поиск пути, и сетью фильтров, предварительно выбирающей наиболее перспективные шаги ретросинтеза. Эти глубокие нейронные сети были обучены практически всем реакциям, когда-либо опубликованным в органической химии. Полученная система работает в тридцать раз быстрее, чем традиционный метод автоматизированного поиска, основанный на правилах и ручном расчете [31].

На рисунках 6 и 7 показан пример поиска пути ретросинтеза в традиционном представлении и в виде дерева поиска соответственно [32].

Для обучения модели были извлечены правила протекания двенадцати миллионов реакций из базы данных химии Reaxys. Были выбраны только те правила, которые встречались не менее 50 раз в реакциях, опубликованных до 2015 г. Ассоциативные правила протекания реакций

позволяют связать их между собой. Благодаря этому возможно обучать нейронные сети для прогнозирования наилучших реакций на создание продукта [33]. Чтобы оценить качество модели, для обучения использовались только реакции, опубликованные до 2015 г., тогда как для проверки и тестирования были отобраны данные с 2015 г. и позже.

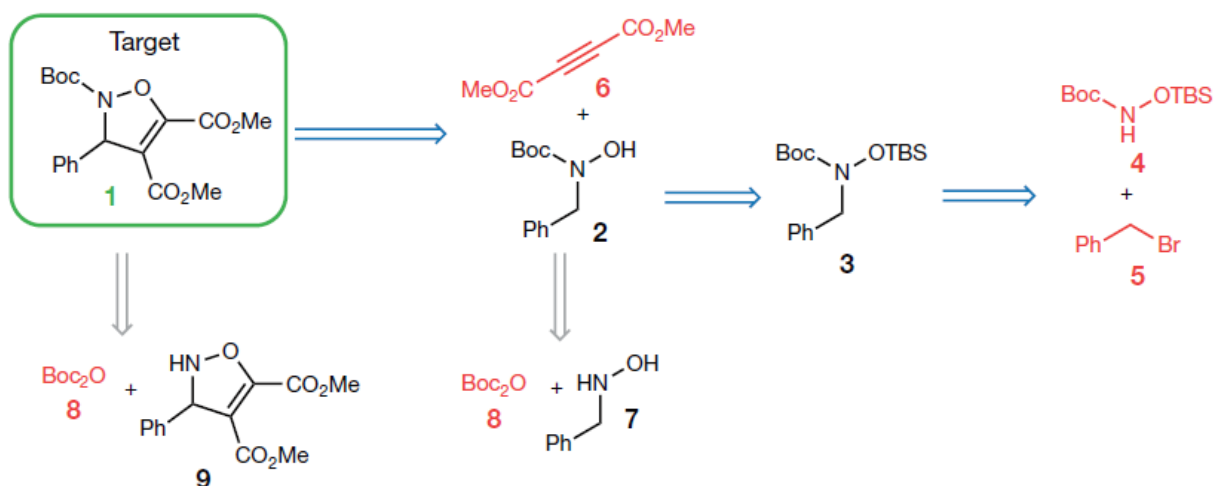


Рисунок 6. Пример схемы ретросинтеза в традиционном представлении

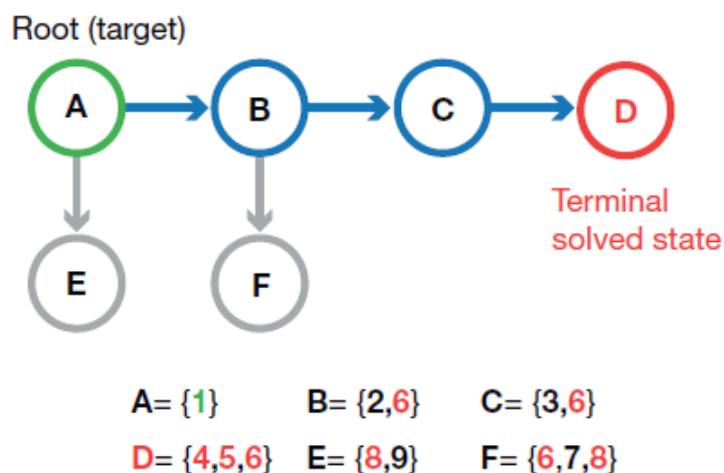


Рисунок 7. Пример схемы ретросинтеза в виде дерева поиска

После того, как пространство поиска было сужено до наиболее перспективных преобразований, нам нужно предсказать, будут ли соответствующие реакции действительно работать для определенной молекулы. Это делается с помощью глубокой нейронной сети, работающей как бинарный классификатор, предсказывающий, действительно ли

возможны реакции, соответствующие преобразованиям, выбранным сетью поиска путей [34].

Классификатор должен быть обучен успешным и неудачным реакциям. К сожалению, о неудачных реакциях редко сообщается, информация о них не содержится в базах реакций. Однако опубликованные реакции содержат неявную информацию о реакциях, которые не происходят [31].

Нейронные сети для поиска возможных решений и их фильтрации объединяются в конвейер (рисунок 8). Молекула для ретроанализа преобразуется в вектор параметров и подается в первую сеть, которая возвращает распределение вероятности по всем возможным преобразованиям. Затем к молекуле применяются только несколько наиболее вероятных превращений. Таким образом, находятся реагенты, необходимые для получения молекулы и, следовательно, полные реакции. Для каждой реакции прогнозирование выполняется с использованием фильтра, возвращающего оценку вероятности. Затем отбрасываются невероятные реакции, что приводит к списку допустимых действий и соответствующих реагентов, требуемых для получения молекулы. Все данные шаги составляют алгоритм MCTS, который образует 3N-MCTS. Затем четыре фазы MCTS повторяются требуемое количество раз для сборки дерева поиска.

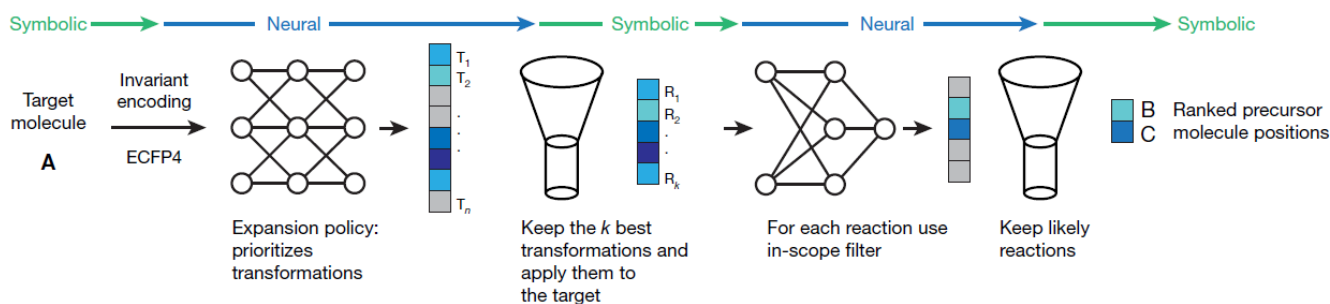


Рисунок 8. Процедура поиска

Начиная с корневого узла (молекула-мишень) дерева поиска, алгоритм 3N-MCTS последовательно строит дерево, а после выбирает наиболее перспективную следующую позицию (рисунок 9). Алгоритм повторяется

до тех пор, пока не будет превышен временной бюджет или максимальное количество итераций.

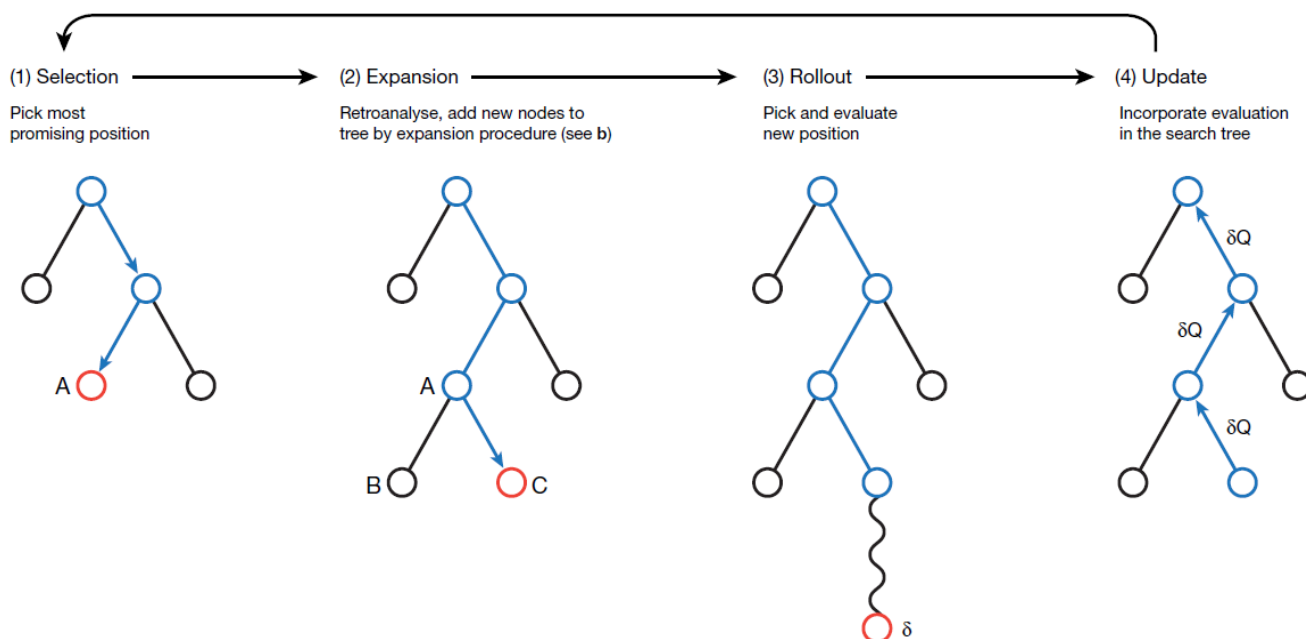


Рисунок 9. Поиск по дереву Монте-Карло

Несмотря на то, что алгоритм очень быстро и точно находит пути реакций, у него остается несколько проблем. Во-первых, синтез натуральных продуктов в настоящее время выходит за рамки данного метода [35]. Определение пути реакций для натуральных продуктов очень сложно, так как они могут вести себя непредсказуемо и часто требуют интенсивного развития методологии [36]. Синтез натурального продукта может быть разрешен более сильными, но более медленными алгоритмами [37].

Еще одна важная задача – надежное прогнозирование стереохимических результатов. Хотя данный подход способен обрабатывать стереоинформацию, наиболее важная часть, предсказывающая энантиомерные или диастереомерные отношения количественно, остается нерешенной задачей. Проверенных глобальных подходов к количественному прогнозированию энантиомерных или диастереомерных отношений в широком диапазоне различных реакций без использования дорогостоящих квантовомеханических расчетов на данный

момент не существует [38]. Однако они могут быть рассмотрены с помощью дескрипторов, ориентированных на стереохимию.

Кроме того, система в настоящее время не принимает во внимание механизмы реакции, равновесия между различными формами, такими как таутомеры или трехмерные структуры, что может иметь решающее значение для синтеза натуральных продуктов. Также в настоящее время метод не выполняет предсказание условий реакции [39].

Для решения задач поиска новых веществ, нахождения пути протекания реакций, а также поиска молекул по их свойствам наиболее часто используются такие методы машинного обучения, как искусственные нейронные сети. Они позволяют с использованием уже имеющихся знаний построить модель, которая может достаточно точно прогнозировать результат, что позволяет ускорить и упростить решение вышеизложенных задач.

3. Моделирование процессов

Повышение эффективности ведения химико-технологического процесса за счет использования современных информационных технологий, как правило, основывается на прогнозировании результатов процесса на основе математической модели и выработки оптимального управляющего воздействия или рекомендаций. Оптимизация технологических параметров в режиме реального времени является одной из наиболее важных задач химической промышленности. Она позволяет оптимизировать параметры процессов и работу установок, тем самым повышая экономический эффект производства.

Среди общих тенденций использования методов машинного обучения при моделировании химико-технологических процессов можно назвать построение моделей (цифровых двойников) относительно замкнутых систем, т.е. отдельных характеристик продуктов и процессов, отдельных аппаратов. Использование в отрасли становится достаточно

распространенным, компании используют как программное обеспечение общего назначения в области машинного обучения и искусственного интеллекта, но также и специализированные программные продукты для отрасли [40].

Разработки новых технологий и процессов активно используют создание моделей на основе методов машинного обучения, поскольку не всегда теория и все характеристики нового процесса уже известны, это можно проиллюстрировать на примере процесса получения биотоплив.

Ряд исследований последних лет в области разработки процессов получения топлив из растительного сырья был проведен с привлечением методов машинного обучения и искусственного интеллекта [41–46].

В проведенном в 2018 г. исследовании Син Чен и Хуиянь Чжан рассмотрели возможность прогнозирования распределения продуктов пиролиза биомассы и их теплотворной способности. Модели прогнозирования распределения продуктов пиролиза биомассы строились с использованием алгоритмов искусственного интеллекта, то есть искусственной нейронной сети (ANN) и машины опорных векторов (SVM) [47–49].

Для моделирования производственных процессов и аппаратов хорошо подходят искусственные нейронные сети, так как при их использовании можно строить гибкие модели, учитывающие особенности моделируемых объектов и систем. Но у данного метода есть один недостаток – для инициализации алгоритма требуется большой набор обучающих данных, при их малом количестве модель не сможет точно описывать требуемый процесс или аппарат. Таким образом, использование моделей чаще происходит, когда необходимо заметить отклонения от нормы, чем для прогнозирования показателей.

Вывод

Представлено описание методов машинного обучения и искусственного интеллекта с целью решения различных задач химической технологии, таких как моделирование, автоматизация и оптимизация процессов, контроль качества и безопасности, поиск новых соединений и катализаторов.

Выполнен анализ применения в химической технологии многокритериальной оптимизации; решения задач, связанных с поиском оптимальных путей реакций; предсказания параметров соединений и моделирования (создание цифровых двойников) процессов и аппаратов химической технологии.

Список используемых источников

1. Fabry D.C. Online Monitoring and Analysis for Autonomous Continuous Flow Self-Optimizing Reactor Systems // *React. Chem. Eng.* 2016. No. 1. P. 129-133.
2. Sans V. Towards Dial-A-Molecule by Integrating Continuous Flow, Analytics and Self-Optimization // *Chem. Soc. Rev.* 2016. No. 45. P. 2032-2043.
3. Reizman B.J. Feedback in Flow for Accelerated Reaction Development // *Acc. Chem. Res.* 2016. No. 49. P. 1786-1789.
4. Schweidtmann A.M. Machine Learning Meets Continuous Flow Chemistry: Automated Optimization towards the Pareto Front of Multiple Objectives // *Chemical Engineering Journal.* 2018. No. 352. P. 277-282.
5. Skilton R.A. Real-Time Feedback Control Using Online Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared (ATR FT-IR) Spectroscopy for Continuous Flow Optimization and Process Knowledge // *Appl. Spectroscopy.* 2013. No. 67. P. 1127-1131.

6. Sans V. A Self Optimizing Synthetic Organic Reactor System Using Real-Time In-Line NMR Spectroscopy // Chem. Sci. 2015. No. 6. P. 1258-1264.
7. Holmes N. Online Quantitative Mass Spectrometry for the Rapid Adaptive Optimization of Automated Flow Reactors // React. Chem. Eng. 2016. No. 1. P. 96-100.
8. McMullen J.P. An Automated Micro-Fluidic System for Online Optimization in Chemical Synthesis // Org. Process Res. Dev. 2010. No. 14. P. 1169-1176.
9. Parrott A.J. Self-Optimizing Continuous Reactions in Supercritical Carbon Dioxide // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. No. 50. P. 3788-1392.
10. Holmes N. Self-Optimization of the Final Stage in the Synthesis of EGFR Kinase Inhibitor AZD9291 Using an Automated Flow Reactor // React. Chem. Eng. 2016. No. 1. P. 366-371.
11. Cortes-Borda D. Optimizing the Heck-Matsuda Reaction in Flow with a Constraint-Adapted Direct Search Algorithm // Org. Process Res. Dev. 2016. No. 20. P. 1979-1987.
12. Reizman B.J. Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Optimization Enabled by Automated Feedback // React. Chem. Eng. 2016. No. 1. P. 658-666.
13. Reizman B.J. Simultaneous Solvent Screening and Reaction Optimization in Microliter Slugs // Chemical Communications. 2015. No. 51. P. 13290-13293.
14. Echtermeyer A. Selfoptimization and Model-Based Design of Experiments for Developing a C-H Activation Flow Process // Beilstein J. Org. Chem. 2017. No. 13. P. 150-163.
15. Skilton R.A. Remote-Controlled Experiments with Cloud Chemistry // Nat. Chem. 2015. No. 7. P. 1-5.
16. Houben C. Closed-Loop Multitarget Optimization for Discovery of New Emulsion Polymerization Recipes // Org. Process Res. Dev. 2015. No. 19. P. 1049-1053.

17. Peremezhney N. Combining Gaussian Processes, Mutual Information and a Genetic Algorithm for Multi-Target Optimization of Expensive-To-Evaluate Functions // Eng. Optimiz. 2014. No. 46. P. 1593-1607.
18. Fitzpatrick D.E. A Novel Internet-Based Reaction Monitoring, Control and Autonomous Self-Optimization Platform for Chemical Synthesis // Org. Process Res. Dev. 2016. No. 20. P. 386-394.
19. Helmdach D. A Multi-Objective Optimization Including Results of Life Cycle Assessment in Developing Bio-Renewables-Based Processes // Chem. Sus. 2017. No. 10. pp. 3632-3643.
20. Shahriari B. Taking the Human out of the Loop: A Review of Bayesian Optimization // Proc. IEEE. 2016. No. 104. P. 148-175.
21. Boukouvala F. Global Optimization Advances in Mixed-Integer Nonlinear Programming, MINLP, and Constrained Derivative-Free Optimization, CDFO // Eur.J.Oper.Res. 2016. No. 252. P. 701-727.
22. Bradford E. Efficient Multiobjective Optimization Employing Gaussian Processes, Spectral Sampling and a Genetic Algorithm // J. Global Optim. 2018. No. 71. P. 407-438.
23. Moore J.S. Automated Multitrajectory Method for Reaction Optimization in a Microfluidic System using Online IR Analysis // Org. Process Res. Dev. 2012. No. 16. P. 1409-1415.
24. O'Brien A.G. Continuous Synthesis and Purification by Direct Coupling of a Flow Reactor with Simulated Moving-Bed Chromatography // Angew. Chem. Int. Ed. 2012. No. 51. P. 7028-7030.
25. Rasmussen C.E. Gaussian Processes for Machine Learning (Adaptive Computation and Machine Learning). MIT Press, 2005.
26. Zhang L. New Vistas in Chemical Product and Process Design // Rev. Chem. Biomol. 2016. No. 7. pp. 557-582.
27. Zhang L. Generic Mathematical Programming Formulation and Solution for Computer-Aided Molecular Design // Computers & Chemical Engineering. 2015. No. 78. P. 79-84.

28. Zhang L., Mao H., Liu L., Du J., Gani R. A Machine Learning Based Computer-aided Molecular Design/Screening Methodology for Fragrance Molecules // Computers and Chemical Engineering. 2018. Vol. 115. P. 295-308
29. Schneider N. Development of a Novel Fingerprint for Chemical Reactions and Its Application to Large-Scale Reaction Classification and Similarity // J. Chem. Inf. Model. 2015. No. 55. P. 39-53.
30. Warr W.A. A Short Review of Chemical Reaction Database Systems, Computer-aided Synthesis Design, reaction Prediction and Synthetic Feasibility // Mol. Inf. 2014. No. 33. P. 469-476.
31. Segler M. Planning Chemical Syntheses with Deep Neural Networks and Symbolic AI // Nature. 2018. No. 555. P. 604-610.
32. Gini A. Dehydrogenative Tempo-Mediated Formation of Unstable Nitrones: Easy Access to n-Carbamoyl Isoxazolines // Chemistry. 2015. No. 21. P. 12053-12060.
33. Segler M. Neural-Symbolic Machine Learning for Retrosynthesis and Reaction Prediction // Chemistry. 2017. No. 23. P. 5966-5971.
34. Marcou G. Expert System for Predicting Reaction Conditions: the Michael Reaction Case // J. Chem. Inf. Model. 2015. No. 55. Pp. 239-250.
35. Lake B.M. Building Machines That Learn and Think Like People // Behav. Brain Sci. 2016. No. 40. pp. 1-101.
36. Sierra M.A. Dead Ends and Detours en Route to Total Syntheses of the 1990s // Angew. Chem. Int. Ed. 2000. No. 39. pp. 1538-1559.
37. Segler M. Modelling Chemical Reasoning to Predict and Invent Reactions // Chemistry. 2017. No. 23. P. 6118-6128.
38. Peng Q. Computing Organic Stereo Selectivity – from Concepts to Quantitative Calculations and Predictions // Chem. Soc. Rev. 2016. No. 45. P. 6093-6107.
39. Lin A.I. Automatized Assessment of Protective Group Reactivity: a Step toward Big Reaction Data Analysis // J. Chem. Inf. Model. 2016. No. 56. P. 2140-2148.

40. Chen X. Prediction of Product Distribution and Bio-Oil Heating Value of Biomass Fast Pyrolysis // Chemical Engineering & Processing: Process Intensification. 2018. No. 130. P. 36-42.

41. Cao H.L. Prediction of Biochar Yield from Cattle Manure Pyrolysis via Least Squares Support Vector Machine Intelligent Approach // Bioresour. Technol. 2016. No. 202. P. 158-164.

42. Abdelnur P.V. Characterization of Bio-Oils from Different Pyrolysis Process Steps and Biomass using High-Resolution Mass Spectrometry // Energy Fuel. 2013. No. 27. Pp. 6646-6654.

43. Ly H.V. Fast Pyrolysis of macroalga Saccharina Japonica in a Bubbling Fluidized-Bed Reactor for Bio-Oil Production // Energy. 2015. No. 93. P. 1436-1446.

44. Wu S.R. Comparison of Oil-Tea Shell and Douglas-Fir Sawdust for the Production of Bio-Oils and Chars in a Fluidized-Bed Fast Pyrolysis System // Fuel. 2016. No. 175. P. 57-63.

45. Suttibak S. Production of Bio-Oil from Pine Sawdust by Rapid Pyrolysis in a Fluidized-Bed Reactor // Energy Sources Part A-Recovery Util. Environ. Effects. 2015. No. 37. P. 1440-1446.

46. Pattiya A. Bio-Oil Production via Fast Pyrolysis of Biomass Residues from Cassava Plants in a Fluidised-Bed Reactor // Bioresour. Technol. 2011. No. 102. P. 1959-1967.

47. Asset Performance Management (APM). URL: <https://www.aspentech.com/en/products/apm/aspem-promv> (дата обращения: 13.02.2019).

48. Schaub G. Biofuels for Automobiles – an Overview // Chem. Eng. Technol. 2008. No. 31. P. 721-729.

49. Lenz V. Smart Biomass Heat – Heat from Solid Biofuels as an Integral Part of a Future Energy System Based on Renewable // Chem. Eng. Technol. 2017. No. 40. P. 313-322.

References

1. Fabry D.C. Online Monitoring and Analysis for Autonomous Continuous Flow Self-Optimizing Reactor Systems. *React. Chem. Eng.*, 2016, No. 1, pp. 129-133.
2. Sans V. Towards Dial-A-Molecule by Integrating Continuous Flow, Analytics and Self-Optimization. *Chem. Soc. Rev.*, 2016, No. 45, pp. 2032-2043.
3. Reizman B.J. Feedback in Flow for Accelerated Reaction Development. *Acc. Chem. Res.*, 2016, No. 49, pp. 1786-1789.
4. Schweidtmann A.M. Machine Learning Meets Continuous Flow Chemistry: Automated Optimization towards the Pareto Front of Multiple Objectives. *Chemical Engineering Journal*, 2018, No. 352, pp. 277-282.
5. Skilton R.A. Real-Time Feedback Control Using Online Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared (ATR FT-IR) Spectroscopy for Continuous Flow Optimization and Process Knowledge. *Appl. Spectroscopy*, 2013, No. 67, pp. 1127-1131.
6. Sans V. A Self Optimizing Synthetic Organic Reactor System Using Real-Time in-Line NMR spectroscopy. *Chem. Sci.*, 2015, No. 6, pp. 1258-1264.
7. Holmes N. Online Quantitative Mass Spectrometry for the Rapid Adaptive Optimization of Automated Flow Reactors. *React. Chem. Eng.*, 2016, No. 1, pp. 96-100.
8. McMullen J.P. An Automated Micro-fluidic System for Online Optimization in Chemical Synthesis. *Org. Process Res. Dev.*, 2010, No. 14, pp. 1169-1176.
9. Parrott A.J. Self-Optimizing Continuous Reactions in Supercritical Carbon Dioxide. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, No. 50, pp. 3788-1392.
10. Holmes N. Self-Optimization of the Final Stage in the Synthesis of EGFR Kinase Inhibitor AZD9291 Using an Automated Flow Reactor. *React. Chem. Eng.*, 2016, No. 1, pp. 366-371.

11. Cortes-Borda D. Optimizing the Heck-Matsuda Reaction in Flow with a Constraint-Adapted Direct Search Algorithm. *Org. Process Res. Dev.*, 2016, No. 20, pp. 1979-1987.

12. Reizman B.J. Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Optimization Enabled by Automated Feedback. *React. Chem. Eng.*, 2016, No. 1, pp. 658-666.

13. Reizman B.J. Simultaneous Solvent Screening and Reaction Optimization in Microliter Slugs. *Chemical Communications*, 2015, No. 51, pp. 13290-13293.

14. Echtermeyer A. Selfoptimization and Model-Based Design of Experiments for Developing a C-H Activation Flow Process. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2017, No. 13, pp. 150-163.

15. Skilton R.A. Remote-Controlled Experiments with Cloud Chemistry. *Nat. Chem.*, 2015, No. 7, pp. 1-5.

16. Houben C. Closed-Loop Multitarget Optimization for Discovery of New Emulsion Polymerization Recipes. *Org. Process Res. Dev.*, 2015, No. 19, pp. 1049-1053.

17. Peremezhney N. Combining Gaussian Processes, Mutual Information and a Genetic Algorithm for Multi-Target Optimization of Expensive-to-Evaluate Functions. *Eng. Optimiz.*, 2014, No. 46, pp. 1593-1607.

18. Fitzpatrick D.E. A Novel Internet-Based Reaction Monitoring, Control and Autonomous Self-Optimization Platform for Chemical Synthesis. *Org. Process Res. Dev.*, 2016, No. 20, pp. 386-394.

19. Helmdach D. A Multi-Objective Optimization Including Results of Life Cycle Assessment in Developing Bio-Renewables-Based Processes. *Chem. Sus.*, 2017, No. 10, pp. 3632-3643.

20. Shahriari B. Taking the Human out of the Loop: A Review of Bayesian Optimization. *Proc. IEEE*, 2016, No. 104, pp. 148-175.

21. Boukouvala F. Global Optimization Advances in Mixed-Integer Nonlinear Programming, MINLP, and Constrained Derivative-Free Optimization, CDFO. *Eur. J. Oper. Res.*, 2016, No. 252, pp. 701-727.

22. Bradford E. Efficient Multiobjective Optimization Employing Gaussian Processes, Spectral Sampling and a Genetic Algorithm. *J. Global Optim.*, 2018, No. 71, pp. 407-438.
23. Moore J.S. Automated Multitrajectory Method for Reaction Optimization in a Microfluidic System using Online IR Analysis. *Org. Process Res. Dev.*, 2012, No. 16, pp. 1409-1415.
24. O'Brien A.G. Continuous Synthesis and Purification by Direct Coupling of a Flow Reactor with Simulated Moving-Bed Chromatography. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, No. 51, pp. 7028-7030.
25. Rasmussen C.E. *Gaussian Processes for Machine Learning (Adaptive Computation and Machine Learning)*. MIT Press, 2005. [in Russian].
26. Zhang L. New Vistas in Chemical Product and Process Design. *Rev. Chem. Biomol.*, 2016, No. 7, pp. 557-582.
27. Zhang L. Generic Mathematical Programming Formulation and Solution for Computer-Aided Molecular Design. *Computers & Chemical Engineering*, 2015, No. 78, pp. 79-84.
28. Zhang L., Mao H., Liu L., Du J., Gani R. A Machine Learning Based Computer-Aided Molecular Design/Screening Methodology for Fragrance Molecules. *Computers and Chemical Engineering*, 2018, Vol. 115, pp. 295-308.
29. Schneider N. Development of a Novel Fingerprint for Chemical Reactions and its Application to Large-Scale Reaction Classification and Similarity. *J. Chem. Inf. Model.*, 2015, No. 55, pp. 39-53.
30. Warr W.A. A Short Review of Chemical Reaction Database Systems, Computer-Aided Synthesis Design, Reaction Prediction and Synthetic Feasibility. *Mol. Inf.*, 2014, No. 33, pp. 469-476.
31. Segler M. Planning Chemical Syntheses with Deep Neural Networks and Symbolic AI. *Nature*, 2018, No. 555, pp. 604-610.
32. Gini A. Dehydrogenative Tempo-Mediated Formation of Unstable Nitrones: Easy Access to n-Carbamoyl Isoxazolines. *Chemistry*, 2015, No. 21, pp. 12053-12060.

33. Segler M. Neural-symbolic Machine Learning for Retrosynthesis and Reaction Prediction. *Chemistry*, 2017, No. 23, pp. 5966-5971.
34. Marcou G. Expert System for Predicting Reaction Conditions: the Michael Reaction Case. *J. Chem. Inf. Model*, 2015, No. 55, pp. 239-250.
35. Lake B.M. Building Machines that Learn and Think Like People. *Behav. Brain Sci.*, 2016, No. 40, pp. 1-101.
36. Sierra M.A. Dead Ends and Detours en Route to Total Syntheses of the 1990s. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, No. 39, pp. 1538-1559.
37. Segler M. Modelling Chemical Reasoning to Predict and Invent Reactions. *Chemistry*, 2017, No. 23, pp. 6118-6128.
38. Peng Q. Computing Organic Stereo Selectivity – from Concepts to Quantitative Calculations and Predictions. *Chem. Soc. Rev.*, 2016, No. 45, pp. 6093-6107.
39. Lin A.I. Automatized Assessment of Protective Group Reactivity: a Step toward Big Reaction Data Analysis. *J. Chem. Inf. Model*, 2016, No. 56, pp. 2140-2148.
40. Asset Performance Management (APM). Available at: <https://www.aspentech.com/en/products/apm/aspem-promv> (accessed 13.02.2019).
41. Cao H.L. Prediction of Biochar Yield from Cattle Manure Pyrolysis via Least Squares Support Vector Machine Intelligent Approach. *Bioresour. Technol.*, 2016, No. 202, pp. 158-164.
42. Abdelnur P.V. Characterization of Bio-Oils from Different Pyrolysis Process Steps and Biomass Using High-Resolution Mass Spectrometry. *Energy Fuel*, 2013, No. 27, pp. 6646-6654.
43. Ly H.V. Fast Pyrolysis of Macroalga *Saccharina Japonica* in a Bubbling Fluidized-Bed Reactor for Bio-Oil Production. *Energy*, 2015, No. 93, pp.1436-1446.

44. Wu S.R. Comparison of Oil-Tea Shell and Douglas-Fir Sawdust for the Production of Bio-Oils and Chars in a Fluidized-Bed Fast Pyrolysis System. *Fuel*, 2016, No. 175, pp. 57-63.

45. Suttibak S. Production of Bio-Oil from Pine Sawdust by Rapid Pyrolysis in a Fluidized-Bed Reactor. Energy Sources Part A – Recovery Util. *Environ. Effects*, 2015, No. 37, pp. 1440-1446.

46. Pattiya A. Bio-Oil Production via Fast Pyrolysis of Biomass Residues from Cassava Plants in A Fluidised-Bed Reactor. *Bioresour. Technol.*, 2011, No. 102, pp. 1959-1967.

47. Chen X. Prediction of Product Distribution and Bio-Oil Heating Value of Biomass Fast Pyrolysis. *Chemical Engineering & Processing: Process Intensification*, 2018, No. 130, pp. 36-42.

48. Schaub G. Biofuels For Automobiles – an Overview. *Chem. Eng. Technol.*, 2008, No. 31, pp. 721-729.

49. Lenz V. Smart Biomass Heat – Heat from Solid Biofuels as an Integral Part of a Future Energy System Based on Renewable. *Chem. Eng. Technol.*, 2017, No. 40, pp. 313-322.

Сведения об авторах

About the authors

Нигматуллин Виль Ришатович, канд. техн. наук, доцент, заведующий кафедрой «Комплексный инжиниринг и компьютерная графика», УГНТУ, г. Уфа, Российская Федерация

Vil R. Nigmatullin, Candidate of Engineering Sciences, Associate Professor, Head of Integrated Engineering and Computer Graphics Department, USPTU, Ufa, Russian Federation

e-mail: ikafedraig@mail.ru

Руднев Николай Анатольевич, канд. техн. наук, доцент кафедры «Комплексный инжиниринг и компьютерная графика», УГНТУ, г. Уфа, Российская Федерация

Nikolay A. Rudnev, Candidate of Engineering Sciences, Assistant Professor of Integrated Engineering and Computer Graphics Department, USPTU, Ufa, Russian Federation

e-mail: ngb2008@mail.ru